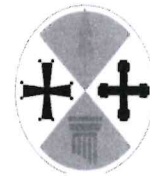




SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria




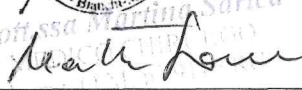





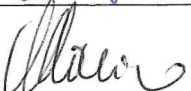
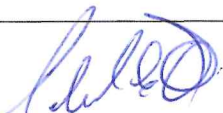
REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

UOC di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Prof. Stefano Palomba

**PERCORSO DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA)
PER PAZIENTI ONCOLOGICHE CHE DESIDERANO PRESERVARE LA
FERTILITA' CON PROCEDURE DI CHIRURGIA GINECOLOGICA
FERTILITY SPARING**

no. V. g. c. 2-0 del 24-12-2025

Redazione		Firma
Prof. Stefano Palomba	Direttore UOC di Ostetricia e Ginecologia	
Dott.ssa Martina Sarica	Dirigente Medico UOC di Ostetricia e Ginecologia	
Verifica		
Dott. Salvatore M. Costarella	Direttore UOC di Chirurgia Generale	
Dott. Said Al Sayyad	Direttore UOC di Radioterapia	
Dott. Edoardo Sgrò	Direttore UOC di Urologia	
Dott. Pietro Del Medico	Direttore UOC di Oncologia Medica	
Dott. Matteo Galletta	Direttore Sanitario di Presidio	
Dott. Demetrio Marino	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
Approvazione		
Dott. Salvatore M. Costarella	Direttore Sanitario Aziendale	

G.O.M. "B.M.M."
U.O.C. ONCOLOGIA
Pietro Del Medico
CINQUE MEDICI R.C.

INTRODUZIONE

In Italia ogni giorno vengono diagnosticati numerosi nuovi casi di cancro in pazienti giovani, spesso in età riproduttiva. Ogni giorno, infatti, si registrano almeno 30 nuovi casi di neoplasia maligna in pazienti di età inferiore ai 40 anni con netta prevalenza del sesso femminile (4,897 donne vs. 2,931 uomini nel 2010). 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.

Negli ultimi decenni, i progressi diagnostici hanno portato a una diagnosi più precoce delle neoplasie maligne. I progressi terapeutici in oncologia, associati allo spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza (che, in Italia, si attesta a ben oltre i 30 anni) hanno indotto un significativo incremento della sopravvivenza per numerose neoplasie maligne soprattutto in donne desiderose di prole. La prevalenza di pazienti sopravvissute al cancro tra le giovani donne di età compresa tra 15 e 45 anni, infatti, è aumentata da 1/1000 nel 2000 a 1/250 nel 2010.

La possibilità di preservare la fertilità nelle pazienti affette da cancro riveste un'importanza fondamentale non solo dal punto di vista biologico, ma anche sociale e psicologico. La valutazione e la prevenzione degli effetti a lungo termine dei trattamenti antineoplastici, inoltre, sono temi di importanza crescente in considerazione dell'alta prevalenza di "survivor oncologici" in età fertile.

Al momento, molte pubblicazioni scientifiche, linee-guida e *consensus conference* si sono focalizzate sul danno gonadico da chemioterapia e/o da radioterapia e sulla preservazione della fertilità con strategie terapeutiche di chemioprolifassi (ad esempio impiego di analoghi del GnRH) o di crioconservazione oocitaria o di tessuto ovarico. Al contrario, poco spazio è stato dedicato alle procedure chirurgiche "fertility sparing".

I trattamenti chirurgici "fertility sparing" sono considerati tutti i trattamenti chirurgici per patologie oncologiche mirati a preservare la fertilità. Le procedure chirurgiche "fertility sparing", inoltre, si riferiscono, in gran parte, a pazienti sottoposte a procedure e trattamenti per la cura delle neoplasie pelviche. Tali pazienti dovrebbero avere un *counselling* riproduttivo in età fertile indipendente dalla reale fattibilità della strategia. Le ultime linee-guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) del 2020, infatti, sottolineano che la qualità di vita e la possibilità di genitorialità futura devono rappresentare parte integrante dell'assistenza oncologica, che tutti i pazienti in età potenzialmente fertile devono ricevere un *counseling* precoce e multidisciplinare, idealmente prima dell'inizio delle terapie, con valutazione del rischio riproduttivo individuale e presentazione delle opzioni disponibili per la preservazione della fertilità.

Tradizionalmente, la chirurgia "fertility sparing" include interventi volti alla conservazione dell'utero e di una parte di ovaio in pazienti affette da neoplasie ginecologiche in stadio iniziale. Tuttavia, il concetto di "fertility sparing" ha assunto negli ultimi anni un significato più ampio comprendendo anche tecniche mirate alla preservazione del solo utero o del solo tessuto ovarico e/o tecniche chirurgiche atte a ridurre l'impatto delle procedure radioterapiche sulla funzione riproduttiva (trasposizione ovarica o ooforopessi e ventrofissazione uterina).

Le linee-guida AIOM ribadiscono, inoltre, la necessità di un approccio uniforme, strutturato e basato sull'evidenza, garantito in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale. Tuttavia, nonostante la rilevanza clinica della problematica, ad oggi solo pochissimi centri in Italia e nessuno in Regione Calabria offrono servizi strutturati di chirurgia conservativa della fertilità, con un conseguente rischio di disparità nell'accesso alle cure. Questa limitata diffusione dei percorsi dedicati si associa inoltre alla mancanza di consensi chiari e condivisi sulla "fertility sparing surgery", determinando una notevole eterogeneità nei criteri di selezione delle pazienti, nelle tecniche adottate e nei modelli organizzativi applicati.

Alla luce di questo scenario, risulta essenziale che il Grande Ospedale Metropolitano (GOM) di Reggio Calabria posseda un "Fertility Sparing Surgery Center" e un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) rivolto a pazienti giovani che includa una valutazione sistematica dell'impatto sulla fertilità delle terapie mediche, radioterapiche e chirurgiche per neoplasie maligne, una comunicazione chiara dei rischi e delle alternative disponibili e l'attivazione tempestiva delle procedure chirurgiche adeguate di preservazione chirurgica della fertilità.

SCOPO

Il presente PDTA nasce con l'obiettivo di strutturare un percorso clinico condiviso, multidisciplinare e di alta qualità per donne in età riproduttiva e interessate a preservare la propria capacità riproduttiva, e che si devono sottoporre a trattamenti medici e/o chirurgici e/o radioterapici per patologie oncologiche che possono alterare significativamente le loro funzioni e capacità riproduttive.

Tale documento si propone di definire una linea di indirizzo chiara e operativa per l'offerta e l'implementazione delle tecniche chirurgiche di "fertility sparing surgery", creando un riferimento condiviso che supporti i professionisti nella selezione delle pazienti, nella scelta delle procedure e nella standardizzazione dei percorsi assistenziali. Tale PDTA garantirà, quindi, equità di accesso, appropriatezza clinica e centralità della persona all'interno del percorso oncologico aziendale e regionale.

CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura si applica a tutte le pazienti in età riproduttiva con diagnosi di cancro pelvico che devono sottoporsi a procedure chirurgiche e/o chemioterapiche e/o radioterapiche sulla pelvi potenzialmente dannose da un punto di vista riproduttivo in quanto possono esporre i pazienti a rischio di infertilità iatrogena.

STRUMENTI DI LAVORO

Il presente documento è stato redatto in coerenza alle linee guida nazionali dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), delle linee guida europee dell'European Society of Medical Oncology/Gynecologic Oncology (ESMO/ESGO) e statunitensi del National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Tutti i

PDTA redatti in altre regioni Italiane o Istituti italiani disponibili online sono stati consultati al fine di ottimizzare questo documento.

AMBITO DI APPLICAZIONE

L'ambito di applicazione del documento sarà l'Azienda Ospedaliero “Bianco-Melacrino-Morelli” – GOM di Reggio Calabria includendo tutti i locali e il personale afferente alla stessa con particolare riferimento all'Unità di Ginecologia e alle UUOO di riferimento diagnostico-terapeutico per pazienti affette da cancro pelvico e afferenti in ambito ambulatoriale e/o in regime di ricovero (ordinario o di day surgery/day hospital).

PERIODO DI VALIDITA'

Il documento sarà valido immediatamente dalla sua autorizzazione ufficiale.

Ogni tre anni esso verrà implementato e aggiornato. L'implementazione e l'aggiornamento verranno effettuati, comunque, indipendentemente da ogni tempistica in caso di significative modifiche non solo della gestione clinica della patologia neoplastica maligna ginecologica, ma anche di tipo assistenziali – organizzative – strutturali tali da produrre ripercussioni sullo stesso.

GRUPPO DI LAVORO

Il PDTA di chirurgia “fertility sparing” coinvolge il gruppo oncologico multidisciplinare del GOM di Reggio Calabria coordinato dal Direttore dell'UOC di Ginecologia e Ostetricia.

Tale gruppo è composto da professionisti afferenti all'Azienda “Bianco-Melacrino-Morelli” e avrà lo scopo di ricoprire tutte le possibili aree di competenza sotto dettagliate. La sua specifica composizione per singolo incontro può variare in base ai casi da discutere.

Esso include le seguenti discipline:

- Anatomia Patologica
- Anestesiologia
- Assistenti sociali
- Chirurgia generale
- Farmacia
- Genetica medica
- Ginecologia
- Medicina nucleare
- Oncologia medica
- Psicologia clinica
- Radiologia
- Radioterapia
- Terapia del dolore
- Urologia

Completata la fase diagnostica, ogni singolo caso verrà discusso con l'impiego di strumenti telematici basandosi sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin

dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella specifica patologia neoplastica al fine di attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato e in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

Inizialmente tutti i casi afferenti verranno discussi in seno al gruppo di lavoro.

Successivamente, quando i percorsi saranno individuati e affrontati con automatismo, si discuteranno i casi che esulano dalla formale gestione dettagliata dal PDTA o casi clinici particolari che non sono supportati da evidenze cliniche forti.

I casi clinici verranno inviati in discussione multidisciplinare telematica solo dopo esecuzione dei necessari esami istologici, di imaging e/o di laboratorio utili per un corretto inquadramento della patologia ginecologica maligna in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia diagnostico-terapeutica e le fasi della sua attuazione nel più breve tempo possibile.

Il gruppo di lavoro definisce e verbalizza per ogni caso clinico il piano terapeutico (o eventuali cure palliative) e di follow-up sulla base dei protocolli in vigore ed evidenze della letteratura verificandone l'aderenza e la coerenza al presente PDTA o eventualmente riportando in chiaro nel verbale finale deviazioni indotte da situazioni particolari.

La discussione avverrà in assenza della paziente e la decisione finale sarà fornita in forma cartacea come documento consuntivo, denominato "Nota informativa multidisciplinare per *fertility sparing surgery*", da un rappresentante delegato ad hoc che assicurerà un'adeguata comunicazione con le pazienti e i loro familiari. Il documento consuntivo è un verbale che attesta, dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare, la miglior indicazione diagnostico-terapeutica per quella specifica paziente. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal *case-manager* o dal medico proponente. Durante la discussione vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma terapeutico a breve e lungo termine. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso o dal coordinatore e dal *case-manager*. Il *case-manager* dopo la conclusione carica il referto su una piattaforma dedicata.

RESPONSABILITA'

Il medico che ha in cura la paziente per la condizione oncologiche verrà nominato *medico di riferimento*, ha la responsabilità di informarla genericamente sui potenziali rischi di infertilità associati al piano terapeutico considerato. Deve inoltre informare la paziente che potrebbero sussistere le condizioni per accedere ad opzioni terapeutiche finalizzate a preservare la fertilità e, se interessata, prevedere una consulenza presso il "Fertility Sparing Surgery Center" del GOM di Reggio Calabria.

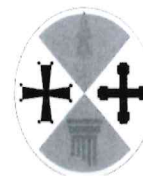
Il medico di riferimento potrà afferire alle seguenti tipologia di professionisti: ginecologo, urologo, chirurgo generale, oncologo, radioterapista. Il suo ruolo e responsabilità sarà, inoltre, quella di studiare la patologia oncologica al fine di far accedere al counselling riproduttivo pazienti già stadiate da un punto di vista clinico e con un basso rischio di mortalità a 5 anni.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

UOC di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Prof. Stefano Palomba

Il medico dell'UOC di Ginecologia e Ostetricia sarà un dirigente medico esperto in problematiche riproduttive con expertise in procedure chirurgiche e non chirurgiche di preservazione della fertilità. Tale figura ha la responsabilità di eseguire una consulenza di preservazione della fertilità in tempi molto brevi (entro 48-72 ore). Tale consulenza dovrà essere effettuata anche a quei pazienti che non soddisfano i criteri per accedere ai trattamenti di preservazione della fertilità. Ha inoltre la responsabilità di scegliere il percorso clinico di preservazione, basandosi sui concetti di saggio impiego delle risorse, di *shared-decision making* e di multidisciplinarietà. In particolare, sarà fondamentale e necessario avere il nulla-osta del medico di riferimento in primis e del gruppo di lavoro multidisciplinare (vedi prima) per intraprendere un percorso "fertility sparing" (vedi sopra).

Le procedure di preservazione della fertilità per trattamenti gonadotossici, includenti, crioconservazione di ovociti e/o di tessuto ovarico o di intero ovaio verranno attivate successivamente dalla Direzione Strategica del GOM e non sono contemplate in tale PDTA.

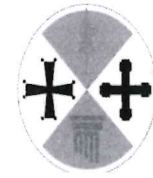
FIGURA	RESPONSABILITA' PRINCIPALI
<p>Medico di riferimento (Ginecologo / Urologo / Chirurgo Generale / Oncologo / Radioterapista)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Presa in carico della paziente per la patologia oncologica. • Informazione alla paziente sui potenziali rischi di infertilità correlati al trattamento oncologico proposto. • Informazione sull'eventuale possibilità di accesso a opzioni di preservazione della fertilità. • Attivazione, in caso di interesse della paziente, della consulenza presso il <i>Fertility Sparing Surgery Center</i> del GOM di Reggio Calabria. • Valutazione clinico-oncologica della paziente (stadiazione già effettuata). • Selezione delle pazienti candidabili al counselling riproduttivo, con basso rischio di mortalità a 5 anni. • Rilascio del nulla-osta clinico per l'avvio di un percorso chirurgico di <i>fertility sparing</i>.
<p>UOC di Ginecologia e Ostetricia (Medico esperto in oncofertilità)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Erogazione della consulenza di preservazione della fertilità entro 48-72 ore dalla richiesta. • Consulenza garantita anche alle pazienti non eleggibili ai trattamenti di preservazione. • Valutazione delle opzioni di <i>fertility sparing</i> chirurgiche e non chirurgiche. • Definizione del percorso clinico-assistenziale di preservazione della fertilità. • Applicazione dei principi di appropriatezza, saggio impiego delle risorse e <i>shared decision making</i>. • Coordinamento con il medico di riferimento e con il gruppo multidisciplinare per l'avvio del percorso.
<p>Gruppo di lavoro multidisciplinare</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione multidisciplinare della paziente candidata a <i>fertility sparing surgery</i>. • Analisi del rischio oncologico, della prognosi e dell'impatto



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

UOC di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Prof. Stefano Palomba

	<p>del percorso di preservazione sui tempi di trattamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espressione del parere collegiale e rilascio del nulla-osta per l'attivazione del percorso di <i>fertility sparing surgery</i>.
Direzione Strategica del GOM	<ul style="list-style-type: none"> • Attivazione delle procedure di preservazione della fertilità in caso di trattamenti gonadotossici (crioconservazione di ovociti, tessuto ovarico o ovaio intero) con strutture esterne di riferimento. • Gestione dei percorsi dedicati non direttamente contemplati nel presente PDTA.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

Indicazioni

L'indicazione alla consulenza per l'eventuale preservazione della fertilità si pone per tutte le donne di età inferiore ai 40 anni affette da neoplasia maligna o pre-maligna. Donne di età maggiore o uguale a 40 anni potranno comunque ricevere consulenze sebbene non saranno candidate all'impiego di tecniche di preservazione della fertilità.

L'invio per la consulenza deve essere sempre fatto nel più breve tempo possibile, vale a dire appena in possesso della diagnosi e quindi di un'ipotesi di piano di cura, per consentire l'eventuale esecuzione di trattamenti di preservazione della fertilità in tempi brevi, con un lasso ideale di tempo di 24-48 ore.

Dopo un primo counselling riproduttivo, il ginecologo, in accordo con il Direttore dell'UOC di Ginecologia, sottoporrà il caso clinico al gruppo di lavoro multidisciplinare per decisione condivisa telematica. Dopo verbalizzazione dell'incontro, si procederà (vedi prima) a seconda informativa al paziente e alla descrizione delle procedure operative chirurgiche che si andranno ad eseguire dettagliando i rischi a medio e lungo termine nonché l'efficacia riproduttiva delle stesse.

Sebbene tale PDTA non considera le procedure di preservazione della funzionalità ovarica da trattamenti gonadotossici con l'impiego di crioconservazione di ovociti e/o di tessuto ovarico o di ovaio intero, rientra nei compiti e ruoli del ginecologo l'eventuale prescrizione degli analoghi del GnRH.

Consulenza per preservazione della fertilità

L'appuntamento telefonico per le consulenze viene dato dal personale dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia su richiesta di una visita urgente in "Ambulatorio di preservazione della fertilità" attraverso l'agenda elettronica. In alternativa/urgenza l'appuntamento può essere dato dal personale dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia o dal ginecologo di riferimento grazie ad un numero dedicato.

L'impegnativa dovrà riportare la dicitura: "Prima vista ginecologica per preservazione della fertilità + ecografia ginecologica". L'esecuzione dell'ecografia è necessaria in quanto trattasi di elemento diagnostico fondamentale per avere informazioni sulla riserva ovarica, sul posizionamento ovarico, e sulla morfologia uterina.

La paziente che accede all'ambulatorio dedicato dovrà portare in visione tutta la documentazione relativa alla propria condizione oncologica (esami istologici, *imaging*,

consulenze oncologiche, consulenze chirurgiche, etc.) e clinica in genere che possano essere controindicazione ad una gravidanza (per esempio, ecocadio o angioRM in caso di disfunzione cardiaca) o alla terapia medica di supporto "fertility sparing" (ad esempio, ipertensione arteriosa severa per l'impiego dei progestinici).

Utilizzo e prescrizione di analoghi del GnRH

Effetti della somministrazione dei trattamenti anti-neoplastici sulle gonadi

Il rationale dell'utilizzo dei chemioterapici nella cura dei tumori è la loro capacità di indurre danno nelle cellule in attiva replicazione. La loro somministrazione, quindi, può danneggiare anche le altre cellule dell'organismo dotate di elevato turn-over come le cellule gonadiche. Il rischio di tossicità gonadica varia in modo significativo in relazione al tipo di chemioterapico utilizzato, esponendo le pazienti a differenti livelli di rischio di compromissione della funzione riproduttiva, rischio stratificabile in base allo specifico regime terapeutico (Figura 1).

Figura 1. Rischio stimato di amenorrea permanente nelle donne trattate con chemioterapia e radioterapia stratificato per età cronologica.

GRADO DEL RISCHIO	TRATTAMENTO
Rischio elevato (> 80%)	-Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano. -Radioterapia a fasci esterni che includa nel campo d'irradiazione le ovaie. -CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età > 40 anni.
Rischio intermedio	-CMF, CAF, CEF, per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni. -AC o EC per 4 cicli in una donna con età ≥ 40 anni. -AC o EC → Taxani
Rischio basso (< 20%)	-ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina). -CHOP per 4-6 cicli (ciclofosfanide/doxorubicina/vincristina/prednisone). -CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone). -AML (antraciline/citarabina). -ALL (polichemioterapia). -CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età < 30 anni. -AC o EC per 4 cicli in una donna di età < 40 anni.
Rischio molto basso o assente	-Vincristina. -Metotrexate. -Fluorouracile.
Rischio sconosciuto	-Oxaliplatino. -Irinotecan. -Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab). -Inibitori delle tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib).

L'incidenza di esaurimento ovarico precoce è significativamente correlata al tipo di farmaco utilizzato con un tasso complessivo del 34%.I chemioterapici testati sulle gonadi possono essere suddivisi in cinque categorie: agenti alchilanti, cis-platino, alcaloidi della vinca,



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



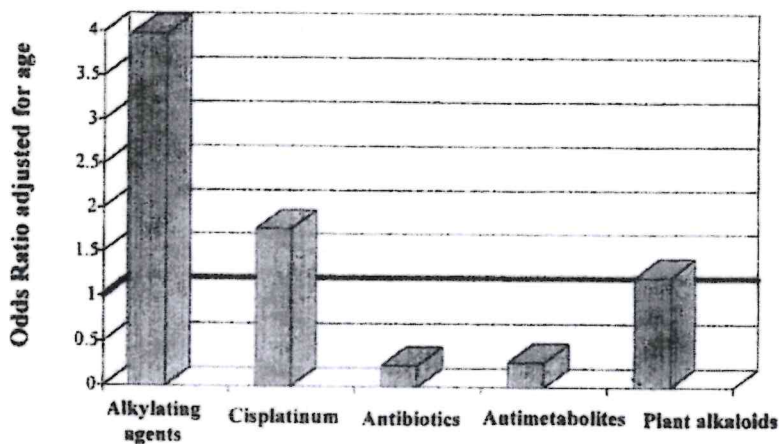
REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

UOC di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Prof. Stefano Palomba

antibiotici, antimetaboliti. Gli agenti alchilanti sono di gran lunga i principali chemioterapici associati a danno gonadico permanente (Figura 2)

Figura 2. Rischio di esaurimento ovarico precoce in relazione alla classe di chemioterapico utilizzato.



L'introduzione di nuove terapie oncologiche (incluse immunoterapie, anticorpi coniugati a farmaco e inibitori a piccole molecole) ha significativamente migliorato la prognosi dei pazienti giovani, sebbene tali trattamenti presentino profili di tossicità gonadica ancora non chiaramente definiti e determinati. Inoltre, non sono ancora definiti i tempi di sospensione degli stessi prima dei tentativi di concepimento. Gli inibitori dei *checkpoint* immunitari possono indurre reazioni autoimmuni a carico delle gonadi, con potenziali effetti sulla funzione endocrina e sulla gametogenesi. Gli anticorpi-farmaco coniugati e gli inibitori di EGFR, ALK o PARP, spesso somministrati per lunghi periodi, possono determinare un danno cumulativo a livello ovarico.

Somministrazione di GnRH analoghi

Nelle more dell'attivazione di un'unità funzionale di preservazione della fertilità presso il GOM di Reggio Calabria al fine di poter crioconservare ovociti, tessuto ovarico o intero ovaio, presso gli ambulatori dell'UOC di Ginecologia e Ostetricia potrà essere valutato il potenziale danno gonadico da chemioterapia e la somministrazione di farmaci che limitano il danno stesso.

La somministrazione di GnRH analoghi si è mostrata quale trattamento sicuro in tali pazienti, sebbene non siano disponibili dati basati sull'evidenza di efficacia elevata in termini riproduttivi. La somministrazione di GnRH analoghi, tuttavia, ha mostrato ridurre il danno alla riserva ovarica, riducendo i tassi di menopausa precoce.

La loro somministrazione avverrà mediante l'uso di formulazioni depot i.m. mensili o trimestrali per tutta la durata della chemioterapia.

L'impiego può essere proposto a donne di età 18-40 anni che si devono sottoporre a chemioterapia con azione ovarico-tossica nota. In particolare, tale trattamento è riservato

alle pazienti (solitamente affette da leucemie, linfomi o carcinomi mammari) che non si sono sottoposte a tecniche di preservazione della fertilità quali conservazione di ovociti e/o di tessuto ovarico o di intero ovaio. Il trattamento può anche essere successivo a tali tecniche di presentazione della fertilità. È possibile l'impiego anche in età pediatrica post-menarcale anche se in questa condizione il farmaco può essere dispensato solo in regime *off-label*.

Il farmaco andrebbe inizialmente somministrato in fase medio o tardo-secretiva (fase luteale ovvero una settimana prima delle aspettate mestruazioni) per limitare il rischio di formazioni cistiche funzionali e almeno una settimana prima di iniziare la chemioterapia. Tuttavia, non vi sono evidenze né rationale biologico per pensare che il mancato rispetto di questi accorgimenti ne comprometta l'efficacia.

La prescrizione degli analoghi del GnRH per la preservazione della fertilità non è in nota 51 e non può quindi essere fatta mediante ricetta regionale. In regime SSN, può essere prescritto solo come farmaco a dispensazione ospedaliera.

I medici coinvolti possono chiedere l'abilitazione per la prescrizione facendo apposita richiesta alla farmacia ospedaliera. La paziente, una volta ottenuta la prescrizione, si recherà presso la farmacia ospedaliera per la dispensazione. Per ottenere la prescrizione dai medici dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia, la paziente deve prenotare una visita presso l'ambulatorio di preservazione della fertilità secondo le modalità sopra descritte.

TRATTAMENTI CHIRURGICI "FERTILITY SPARING"

L'impatto delle terapie oncologiche sulla fertilità è eterogeneo e dipende da molteplici fattori, tra cui il tipo di neoplasia, il regime terapeutico adottato e le caratteristiche individuali del paziente, in particolare età e riserva riproduttiva pre-trattamento. La tossicità gonadica è influenzata dal tipo, dalla dose e dalla durata della chemioterapia, dal campo e dalla dose di irradiazione in caso di radioterapia, nonché dall'estensione dell'atto chirurgico.

La Figura 4 sintetizza, per le principali tipologie di tumore e per i trattamenti più comunemente utilizzati, i differenti livelli di rischio di infertilità iatrogena e le corrispondenti opzioni di preservazione della fertilità raccomandate, in accordo con le ultime evidenze scientifiche disponibili e con le linee guida internazionali FIGO 2025.

Si raccomanda di utilizzare gli allegati 1-4 come consensi informati agli interventi.

Nella Figura 5 vengono riassunti i principali trattamenti chirurgici "fertility sparing" per neoplasie maligne ginecologiche.

Figura 4. Rischi di infertilità e strategie di preservazione della fertilità in base al tipo di tumore e al trattamento.

Cancer type	Common treatments	Fertility impact	Recommended fertility preservation options
Breast	Alkylating agents (cyclophosphamide), ovarian suppression	High risk of POI; cumulative cyclophosphamide dose correlates with amenorrhea rates	Oocyte/embryo cryopreservation, GnRH _a during chemotherapy
Cervical	Pelvic radiation, radical hysterectomy	Uterine damage (fibrosis, reduced volume), ovarian failure (if ovaries in RT field)	Ovarian transposition, radical trachelectomy, oocyte/embryo banking
Hematologic (lymphoma)	BEACOPP, ABVD, TBI	BEACOPP: 80% azoospermia in men, 50% POI in women; ABVD: Lower risk (<20% POI)	Sperm banking, ovarian tissue cryopreservation
Pediatric (leukemia)	TBI, alkylating agents (busulfan, cyclophosphamide)	TBI: Near 100% ovarian/testicular failure in prepubertal patients	Prepubertal ovarian/testicular tissue cryopreservation (controversial due to metastasis risk)
Thyroid cancer	RAI, thyroidectomy	RAI: Potential ovarian damage (dose-dependent); negligible risk with proper shielding	Oocyte/embryo cryopreservation before RAI
Colorectal cancer	Pelvic RT, oxaliplatin/5-FU-based regimens	Gonadal damage with RT; moderate chemo risk (age-dependent)	Ovarian shielding, ovarian transposition, oocyte/sperm banking
Brain tumors	Cranial RT (>24Gy), alkylating agents	Hypothalamic-pituitary dysfunction (50%-80%); gonadal toxicity	Oocyte/sperm banking, growth hormone/FSH/LH replacement
Endometrial cancer	Progestin therapy, hysterectomy	Progestins preserve fertility in 70%-80% of early-stage cases	Oocyte/embryo cryopreservation before hysterectomy
Sarcoma	Alkylating agents (ifosfamide), pelvic RT	Ifosfamide: High risk of POI/azoospermia; RT: Site-dependent gonadal damage	Oocyte/sperm banking, gonadal shielding
Testicular cancer	Orchiectomy, BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin), RT (rare)	High risk of azoospermia and Leydig cell dysfunction after chemotherapy	Sperm banking (before treatment)

Abbreviations: ABVD, adriamycin, bleomycin, vinorelbine, dacarbazine; BEACOPP, bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; BEP, bleomycin, etoposide, cisplatin; FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH_a, gonadotropin-releasing hormone agonist; LH, luteinizing hormone; POI, primary ovarian insufficiency; RAI, radioactive iodine; RT, radiation therapy; TBI, total body irradiation.

Figura 5. Principali trattamenti chirurgici "fertility sparing" per neoplasie maligne ginecologiche.

TUMORE	ISTOTIPO	STADIO	ALTRI PARAMETRI	INTERVENTO	DATI DISPONIBILI
CERVICЕ	Carcinoma squamoso o adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso	IA1	-invasione stromale < 3 mm; -spazi linfovascolari non coinvolti; -margini negativi; -curettaggio negativo	Conizzazione	Ampia e dettagliata
		IA1 con LVSI IA2-IB1 (< 2cm)	-diametro < 2 cm; -invasione stromale < 10 mm; -diametri superficie maggiori con invasione minore e LVSI negativo	Trachelectomia radicale Trachelectomia semplice	> 2000 casi > 500 casi
		IB1	> 2cm	Chemioconizzazione	294 casi
OVAIO BORDERLINE	Borderline	Tutti gli stadi	-impianti non invasivi completamente resecabili; -parte di ovaio sano	Tumorectomia o salpingo-ovarictomia monolaterale	Ampie casistiche
OVAIO INVASIVO	Tumori non epiteliali	Tutti gli stadi	Monolaterale	Ovarictomia monolaterale + staging	
	Tumori epiteliali	Ia Ic	G1 (G2) Interessamento ovarico unilaterale e istologia favorevole G1	Salpingoovarictomia monolaterale + staging + trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino	> 1000 casi
ENDOMETRIO	Tipo I ben differenziato Iperplasia atipica	Assenza di invasione miometriale Assenza di lesioni ovariche Assenza di coinvolgimento linfovascolare nel campione del curettage	Recettori positivi per estrogeni e progesterone all'immunostochimica Proporzionale anche in caso di recidiva se fattori di rischio sempre assenti o modesti Completare trattamento una volta raggiunto il risultato o per rinuncia dell'obiettivo	Elevati dosaggi di progesterone (+ resezione isteroscopica di lesioni focali)	≥ 400 casi

LVSI, invasione spazi linfovascolari



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

UOC di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Prof. Stefano Palomba

Trasposizione ovarica (ooforopessi)

Le radiazioni ionizzanti esercitano un effetto dannoso sulle gonadi a qualsiasi età. L'entità del danno è correlata alla dose totale, al frazionamento, al tempo di esposizione e allo stadio di maturazione delle cellule germinali. La suscettibilità ovarica è strettamente dipendente dall'età e dalla riserva follicolare residua al momento del trattamento. In particolare, dosi crescenti determinano un aumento progressivo del rischio di disfunzione ovarica fino alla sterilità permanente. Dosi comprese tra 250 e 500 RAD sono associate a disturbi mestruali in tutte le età, mentre dosi superiori a 500 RAD determinano una perdita significativa della funzione ovarica, dosi di 800 RAD inducono totale perdita del patrimonio follicolare. In termini clinici, una dose ovarica compresa tra 5 e 20 Gy è sufficiente a determinare insufficienza ovarica indipendentemente dall'età, mentre nelle giovani donne dosi di 30 Gy sono associate a menopausa precoce. La ripresa dell'attività mestruale dopo radioterapia è spesso associata a cicli anovulatori simil-premenopausali.

La trasposizione ovarica è raccomandata come strategia di preservazione della fertilità nelle pazienti in età riproduttiva che devono ricevere radioterapia pelvica. E' una procedura chirurgica che consiste nello spostare chirurgicamente le ovaie il più lontano possibile da un eventuale campo di irradiazione pelvico per patologie neoplastiche pelviche, quali il carcinoma della portio, dell'endometrio o del retto. La procedura è eseguita possibilmente per via laparoscopica (tradizionale o robotico-assistita) o laparotomica (se è complementare a un intervento stadiativo). La tecnica consiste nella mobilizzazione delle ovaie con eventuale resezione dei vasi utero-ovarici (se non già precedentemente eseguita) e lisi del peduncolo vascolare per circa 10 cm craniali. Le ovaie possono essere, in tal modo, suturate antero-lateralmente in alto fino agli spazi sotto-epatici e sotto-splenic. Già la trasposizione a circa 1 cm oltre la spina iliaca risulta altamente efficace in termini di funzionalità ovarica.

Il tasso di successo, in termini di preservazione della funzione mestruale, varia tra il 33% e il 91% nelle diverse casistiche. I principali motivi di insuccesso sono: l'inclusione di pazienti di età non adeguata (>35-38 anni), l'esposizione residua a radiazioni sul tessuto ovarico, le alterazioni della perfusione ovarica (ingincchiamento dei vasi o danno termico iatrogeno), la dose totale di radiazioni somministrate e i campi di somministrazioni inadeguati per la tecnica. Per tali motivi, è una strategia che deve essere pianificata prima dell'inizio della radioterapia (preferibilmente in collaborazione con il *team* oncologico e il ginecologo esperto in preservazione della fertilità) e potenzialmente combinata, se indicato, con altre strategie di preservazione (ad esempio, crioconservazione di ovociti o tessuto ovarico).

Ventrofissazione uterina

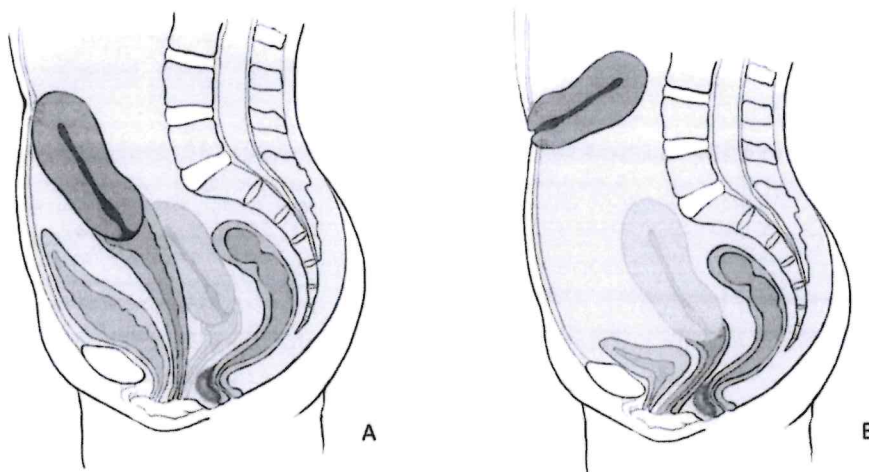
Gli effetti della radioterapia sull'utero sono stati meno studiati e i pochi dati scientifici al momento disponibili si riferiscono all'incremento della fibrosi uterina con riduzione della vascolarizzazione e aumento della rigidità della stessa struttura miometriale.

La ventrofissazione uterina o trasposizione uterina è una procedura chirurgica volta a spostare l'utero fuori dal campo di radioterapia pelvica, preservandone la funzione riproduttiva in pazienti giovani con tumori pelvici (es. retto, ano, cervice) che richiedono

trattamento radioterapico. L'obiettivo è ridurre la dose di radiazioni assorbita dall'utero, salvaguardare la vitalità endometriale e permettere potenzialmente una gravidanza futura.

La procedura chirurgica, eseguibile sia per via laparoscopica (tradizionale o robotico-assistita) o laparotomica, consiste nel sospendere il fondo uterino verso la parete addominale (ad esempio a livello dell'ombelico) mediante suture non riassorbibili, mantenendo la vascolarizzazione inalterata. La ventrofissazione deve essere distinta dalla trasposizione uterina completa che consiste nello spostamento completo dell'utero nell'addome superiore. Tale procedura necessita disconnessione del corpo uterino dalla cervice e successiva rianastomosi cervicale dopo completamente del trattamento radioterapico. Essendo una procedura completamente sperimentale, si ritiene che possa essere eseguita solo in ambito di studi multicentrici controllati. La Figura 3 mostra le differenze sostanziali tra le due procedure.

Figura 3. Differenze tra ventrofissazione uterina e trasposizione uterina completa.



Studi di simulazione sperimentali mostrano che ventrofissazione riduce significativamente la radiazione diretta, con dosi medie inferiori a 14 Gy, minimizzando gli effetti della radioterapia sulla funzione uterina (e ovarica). I dati clinici, tuttavia, sono ancora limitati.

L'intervento va valutato attentamente in relazione a età della paziente, condizione clinica e tipo di tumore pelvico in modo multidisciplinare in pazienti giovani, in età fertile, con desiderio di preservare la fertilità, destinate a radioterapia pelvica per tumori pelvici, prive di controindicazioni chirurgiche, dopo firma di consenso informato relativo ai limiti delle evidenze attuali di efficacia e sicurezza. Infatti, campi di irradiazioni non limitati, dosi elevate di radioterapie e alterazioni della perfusione uterina possono compromettere l'efficacia della procedura.

Carcinoma della portio

La stadiazione chirurgica completa dei tumori maligni della cervice uterina in stadio iniziale comprende generalmente l'isterectomia radicale (con eventuale conservazione delle ovaie dopo loro trasposizione), e la linfadenectomia pelvica e para-aortica. Tali procedure sono associate all'impossibilità di un progetto riproduttivo.

La chirurgia "fertility sparing" può essere proposta in pazienti giovani in età riproduttiva con carcinoma squamoso e adenocarcinoma della cervice in stadio iniziale, in presenza di tumori di diametro ≤ 2 cm e con invasione stromale ≤ 10 mm.

Le procedure chirurgiche "fertility sparing" consistono in: 1. ampia conizzazione, che rappresenta un'opzione sicura nelle pazienti con tumori stadio FIGO IA2-IB1 senza invasione linfovaskolare (LVSI); e 2. trachelectomia radicale, eseguibile per via addominale o vaginale, in associazione cerchiaggio cervicale intraoperatorio (o preconcipimento). La trasposizione ovarica andrebbe sempre associata come procedura complementare. Un'accurata stadiazione linfonodale è imprescindibile e dovrebbe essere effettuata preferibilmente mediante biopsia del linfonodo sentinella per via laparoscopica (tradizionale o robot-assistita), che consente un'elevata sensibilità nella rilevazione di metastasi linfonodali, riducendo al contempo la morbilità rispetto alla linfadenectomia sistematica. Per carcinomi della portio in stadio inferiore al FIGO IA2 la chirurgia "fertility sparing" deve essere considerata *standard of care*.

Dati rassicuranti, ma non ancora solidi, riguardano tumori di dimensioni comprese tra 2 e 4 cm, potenzialmente trattabili con chemioterapia neoadiuvante (3-4 cicli di carboplatino-paclitaxel) seguita da chirurgia conservativa (conizzazione o trachelectomia). Tali strategie sono attualmente oggetto di validazione prospettica multicentrica.

L'inserimento della paziente in un percorso di "fertility sparing" deve essere valutato caso per caso dopo informazione alla paziente sui rischi oncologici e sull'alto rischio ostetrico associato (parto pretermine). Uno stretto follow-up multidisciplinare oncologico e riproduttivo deve essere accettato dalla paziente prima del trattamento.

Iperplasia endometriale complessa con atipie / carcinoma invasivo dell'endometrio

La stadiazione chirurgica completa per carcinoma invasivo dell'endometrio in stadio iniziale comprende generalmente l'isterectomia extrafasciale (isterectomia radicale tipo A) con annessiectomia bilaterale e la linfadenectomia pelvica (para-aortica in casi selezionati). Tali procedure sono associate all'impossibilità di un progetto riproduttivo.

La chirurgia "fertility sparing" può essere proposta in pazienti giovani in età riproduttiva con iperplasia atipica e carcinoma endometriode dell'endometrio ben differenziato (grado 1) senza invasione miometriale (stadio 1A). L'invasione miometriale andrebbe valutata da RMN o da ecografia transvaginale e, idealmente, confermata da biopsia miometriale isteroscopica.

Per un corretto *counselling* e stratificazione del rischio di recidiva (e di progressione), si raccomanda la valutazione dei marcatori molecolari (MMRd, p53, POLE), di chiarire la

necessità di procedura chirurgica demolitiva in caso di completamento del desiderio riproduttivo o in caso di mancata risposta o recidiva. Le pazienti con tumori caratterizzati da deficit del sistema di *mismatch repair* (MMRd) mostrano, infatti, tassi di remissione inferiori e maggiore probabilità di recidiva e la classificazione molecolare può guidare la selezione delle pazienti candidate migliorando la personalizzazione del trattamento.

Le procedure chirurgiche "fertility sparing" per tali indicazioni comprendono la resezione isteroscopica dell'endometrio seguita da trattamento progestinico ad alto dosaggio. La terapia progestinica può consistere in somministrazione orale di medrossiprogesterone acetato 400–600mg/die o nell'inserimento di dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (52 mg). Il trattamento deve essere eseguito per almeno 6 mesi e vanno escluse le pazienti ad elevato rischio cardio-metabolico. Il follow-up e il monitoraggio sono intensivi con isteroscopia diagnostica con biopsie endometri ali ogni 3 mesi per valutare la risposta al trattamento. Si può procedere a programmazione riproduttiva in completa risposta al trattamento (remissione dopo 6 mesi: due biopsie endometriali negative consecutive, distanziate di almeno 3 mesi).

Dati meta-analitici hanno riportato un tasso di risposta dell'80%, con recidiva nel 35% delle pazienti durante il follow-up. La nascita di un neonato vivo è stata riportata nel 69% delle pazienti, con circa due terzi delle gravidanze ottenute mediante tecniche di PMA.

Come già definito sopra, l'isterectomia totale è raccomandata dopo il completamento del desiderio riproduttivo, in caso di assenza di risposta dopo 6–12 mesi di trattamento ormonale, nei casi di recidiva o progressione della malattia

Tumori ovarici

La stadiazione chirurgica completa dei tumori tubo-ovarici invasivi in stadio comprende generalmente l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, l'omentectomia, l'appendicectomia (nei tumori mucinosi), la linfadenectomia pelvica e para-aortica, biopsie peritoneali e lavaggio peritoneale. E' chiaro che tale strategia è associata all'impossibilità di un progetto riproduttivo.

La chirurgia "fertility sparing" può essere proposta a pazienti in età fertile con desiderio riproduttivo affette da:

- tumori ovarici borderline;
- tumori maligni a cellule germinali (tutti gli stadi);
- tumori della granulosa (FIGO IA–IC);
- tumori di Sertoli–Leydig (grado 1–2, FIGO IA);
- carcinomi epiteliali ovarici a basso grado limitati agli stadi FIGO IA–IC.

Per alcuni autori, inoltre, la chirurgia "fertility sparing" nei tumori non epiteliali dell'ovaio è *standard of care* perché oncologicamente sicura ed efficace con una sopravvivenza globale dell'87% e una sopravvivenza libera da recidiva del 77% circa.

L'inserimento della paziente in un percorso di "fertility sparing" deve essere valutato caso per caso dopo informazione alla paziente sui rischi oncologici e sulla funzione ovarica residua. Uno stresso follow-up multidisciplinare oncologico e riproduttivo deve essere accettato dalla paziente prima del trattamento.

L'approccio chirurgico conservativo consiste in annessiectomia monolaterale, cistectomia (mono o bilaterale nei borderline), omentectomia e biopsie peritoneali, linfadenectomia retroperitoneale se indicata.

Per tali pazienti è fondamentale una stadiazione diagnostica e chirurgica adeguata e un follow-up rigoroso. Le evidenze disponibili indicano che il rischio di recidiva è principalmente determinato dalla biologia tumorale, piuttosto che dalla scelta di un trattamento chirurgico conservativo, rendendo fondamentale una valutazione multidisciplinare individualizzata.

FOLLOW-UP RIPRODUTTIVO E GRAVIDANZA NELLA PAZIENTE SOTTOPOSTA A PROCEDURE DI FERTILITY SPARING

L'efficacia delle procedure atte alla preservazione della fertilità e la possibile recidiva oncologica rappresentano le principali preoccupazioni nei giovani sopravvissuti oncologici e, pertanto, la valutazione clinica e follow-up post-trattamento risulta una componente fondamentale del percorso. Il follow-up riproduttivo deve essere multidisciplinare e coinvolgere oncologi, ginecologi, specialisti della medicina della riproduzione e, quando necessario, ostetrici esperti di gravidanze ad alto rischio, al fine di garantire decisioni condivise, appropriatezza clinica e sicurezza materno-fetale.

Le evidenze scientifiche indicano che la gravidanza dopo trattamento oncologico, inclusi i tumori ormono-sensibili come il carcinoma mammario, non è associata a un peggioramento della prognosi oncologica. Al contrario, studi osservazionali e metanalisi dimostrano che il rischio di recidiva e di mortalità non risulta aumentato, indipendentemente dallo stato recettoriale. Pertanto, la gravidanza non rappresenta una controindicazione assoluta nelle pazienti oncologiche guarite o lungo-sopravvissute. Dal punto di vista ostetrico, sebbene non sia stato evidenziato un aumento del rischio di malformazioni congenite o anomalie genetiche nei nati, in alcuni studi è stato riportato un incremento delle complicanze della gravidanza (aborto spontaneo, parto pretermine, basso peso alla nascita e maggiore ricorso al taglio cesareo).

La valutazione post-trattamento include, quindi, non solo continui follow-up oncologici, ma anche visite di ginecologia chirurgica, dosaggi ormonali (includenti FSH, estradiolo, ormone anti-Mulleriano) ed ecografia transvaginale (con valutazione della conta dei follicoli antrali). Successivi *counselling* riproduttivi devono avere due principali obiettivi: 1. definire l'approccio riproduttivo, e 2. chiarire il rischio ostetrico. Per quanto riguarda il primo punto, le possibilità riproduttive includono a. tentativi riproduttivi naturali con tempi di attesa personalizzati in base a tipo di tumore, rischio di recidiva e terapie ricevute; b. tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) utilizzando gameti o embrioni crioconservati o donati; c. autotrapianto di tessuto ovarico o di ovaio; d. gravidanza surrogato (in caso di danno uterino irreversibile nei limiti della normativa vigente); e. adozione, quale percorso alternativo alla genitorialità. Per quanto riguarda il secondo punto, tutte le gravidanze, spontanee o ottenute con tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), richiedono sempre un follow-up ostetrico intensivo perché devono essere sempre considerate "ad alto rischio".

L'intervallo ottimale tra il termine dei trattamenti oncologici e il concepimento non è definito in modo univoco. In assenza di evidenze definitive, le raccomandazioni della "European Society of Breast Cancer Specialists" circa la gravidanza dopo chemioterapia concordano sull'attesa di un intervallo minimo di 6–12 mesi dopo il completamento della chemioterapia, con una valutazione individualizzata dei tempi in relazione alla prognosi oncologica. Particolare cautela è necessaria nelle pazienti in trattamento endocrino adiuvante (es. tamoxifene), nelle quali la sospensione temporanea della terapia deve essere attentamente bilanciata con il rischio di recidiva. In generale, è raccomandato il completamento della terapia endocrina dopo la gravidanza.

Prima del concepimento è essenziale per la paziente oncologica, che ha ricevuto un trattamento "fertility sparing", un approccio multidisciplinare che includa: 1. valutazione della funzione d'organo (cardiaca, endocrina, respiratoria, renale, epatica), 2. analisi del rischio tromboembolico, 3. ottimizzazione nutrizionale, 4. supporto psicologico, 5. counselling oncologico-specifico e genetico, 6. verifica dello stato vaccinale e definizione del corretto timing del concepimento.

FATTIBILITA' DEL PRESENTE PDTA

Il GOM di Reggio Calabria dispone delle competenze professionali, delle infrastrutture tecnologiche e dell'organizzazione clinico-assistenziale necessarie all'attuazione del percorso di preservazione della fertilità nelle pazienti affette da neoplasie ginecologiche/pelviche in stadio iniziale suscettibili di trattamento "fertility sparing".

Dal punto di vista diagnostico e della stadiazione, il GOM è dotato di tutte le principali metodiche di imaging avanzato richieste per una corretta diagnosi e valutazione di estensione di malattia, inclusi PET/TC e RMN, fondamentali per l'inquadramento dei tumori ginecologici e per la selezione appropriata delle pazienti candidabili a strategie di trattamento conservativo.

Per quanto concerne l'aspetto chirurgico, il GOM possiede una documentata *expertise* in chirurgia oncologica ginecologica, con un'équipe dedicata e con esperienza nella gestione dei tumori dell'ovaio, della cervice uterina e dell'endometrio, incluse le strategie chirurgiche *fertility sparing*. L'attività chirurgica è supportata dalla disponibilità di strumentazione chirurgica mini-invasiva, comprendenti la chirurgia laparoscopica avanzata e la chirurgia robotica (sistema DaVinciXi), che rappresentano strumenti fondamentali per ridurre la morbilità chirurgica, ottimizzare il recupero post-operatorio e preservare la funzione riproduttiva quando clinicamente indicato.

Dal punto di vista assistenziale, il GOM si avvale di personale sanitario adeguatamente formato, con competenze specifiche nell'assistenza alle pazienti oncologiche in età fertile e nella gestione del percorso diagnostico-terapeutico integrato, inclusa la presa in carico multidisciplinare e il follow-up. L'UOC di Ostetricia e Ginecologia del GOM di Reggio Calabria, inoltre, è centro Hub per la gravidanza ad alto rischio disponendo di locali, strumentazioni e personale adeguato al management clinico della paziente gravida dopo cancro.

Alla luce delle risorse diagnostiche, chirurgiche e organizzative disponibili, il GOM di Reggio Calabria risulta pertanto pienamente idoneo e strutturato per l'implementazione del

presente PDTA sulla preservazione della fertilità con procedure "fertility sparing" nelle neoplasie ginecologiche/pelviche, configurandosi come centro di riferimento per la rete regionale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E SITOGRAFICI

Courbiere B, Drikes B, Grob A, Hamidou Z, Saultier P, Bertrand Y, Gandemer V, Plantaz D, Plat G, Poirée M, Ducassou S, Pochon C, Dalle JH, Thouvenin S, Paillard C, Kanold J, Sirvent A, Rousset-Jablonski C, Duros S, Gueniffey A, Cohade C, Boukaidi S, Frantz S, Agopiantz M, Poirot C, Genod A, Pirrello O, Gremeau AS, Bringer-Deutsch S, Auquier P, Michel G. The uterine volume is dramatically decreased after hematopoietic stem cell transplantation during childhood regardless of the conditioning regimen. *Fertil Steril*. 2023 Apr;119(4):663-672. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.040. Epub 2023 Jan 7. PMID: 36627013.

Donnez J, Dolmans MM. Radiotherapy and chemotherapy are deleterious to the uterus. . . but how and why? *Fertil Steril*. 2023 Apr;119(4):673-674. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.028. Epub 2023 Jan 21. PMID: 36693554.

Fernandez-Montoli ME, Sabadell J, Contreras Perez NA, Verdaguer Menéndez-Arango P, Julia Torres C, Lleberia J. Fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Jul 8;7(7):CD013111. doi: 10.1002/14651858.CD013111.pub2. PMID: 40626388; PMCID: PMC12235751.

Ferrari FA, Uccella S, Franchi M, Scambia G, Fanfani F, Fagotti A, Pavone M, Raspagliesi F, Bogani G. Performance of molecular classification in predicting oncologic outcomes of fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2025 Jan;35(1):100016. doi: 10.1016/j.ijgc.2024.100016. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39878274.

Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? *Hum Reprod Update*. 2020 Feb 28;26(2):161-173. doi: 10.1093/humupd/dmz041. PMID: 31863097.

Guan Z, Zhang C, Lin X, Zhang J, Li T, Li J. Oncological outcomes of fertility-sparing surgery versus radical surgery in stage - epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2024 Jun 25;22(1):170. doi: 10.1186/s12957-024-03440-3. PMID: 38918840; PMCID: PMC11201297.

Istituto Superiore di Sanità. <https://www.iss.it/preservazione-della-fertilit%C3%A0>

Linee-guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica – Edizione 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Preserv_fertil.pdf&ved=2ahUKewiPn_W6n4OPAxVphf0HHWkpJUEQFnoECBYQ_AQ&usg=AOvVaw2N24K9AgzttOrcIEM_qCGe

Morice P, Scambia G, Abu-Rustum NR, Acien M, Arena A, Brucker S, Cheong Y, Collinet P, Fanfani F, Filippi F, Eriksson AGZ, Gouy S, Harter P, Matias-Guiu X, Pados G, Pakiz M, Querleu D, Rodolakis A, Rousset-Jablonski C, Stepanyan A, Testa AC, Macklon KT, Tsolakidis D, De Vos M, Planchamp F, Grynberg M. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE. *Lancet Oncol*. 2024 Nov;25(11):e602-e610. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00262-6. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39216500.

Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, Gravholt CH, Kalantaridou S, Kallen A, Kim KQ, Misrahi M, Mousa A, Nappi RE, Rocca WA, Ruan X, Teede H, Vermeulen N, Vogt E, Vincent AJ; ESHRE, ASRM, CREWHIRL, and IMS Guideline Group on POI. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*. 2024 Dec 9;2024(4):hoae065. doi: 10.1093/hropen/hoae065.

Purandare N, Ruiloba F, Nguyen-Hoang L, Wilailak S, Yanaihara N, Chung JPW, Malhotra J, Mocanu E, Amant F, McNally O, Peters I, Flynn K, El Helali A, Maxwell C, Adam S, Bergman L, Nanda S, Guinto VT, McAuliffe FM, Nelson-Piercy C, Nana M, Smith G, Berek J, O'Reilly S, O'Brien P, Jacobsson B, Poon LC; FIGO Committee on the Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health and in collaboration with the FIGO Committee on Women's Cancer and the FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology and Infertility. Cancer and fertility management: FIGO best practice advice. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025 Oct;171(1):32-44. doi: 10.1002/ijgo.70426. Epub 2025 Jul 31. PMID: 40739998; PMCID: PMC12447687.

Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Macklon KLT. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with

endometrial carcinoma. Hum Reprod Open. 2023 Feb 6;2023(1):hoac057. doi: 10.1093/hropen/hoac057. PMID: 36756380; PMCID: PMC9900425.

Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, Reinecke J, Smith JF, Tesch M, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2025 Apr 20;43(12):1488-1515. doi: 10.1200/JCO-24-02782.

van der Kooi ALF, van Dorp W. The Impact of Radiotherapy on the Uterus and Its Implications for Pregnancy. Semin Reprod Med. 2025 Mar;43(1):16-22. doi: 10.1055/s-0045-1809040. Epub 2025 May 14. PMID: 40368386; PMCID: PMC12488262.

Yang EH, Strohl HB, Su HI. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults. Cancer. 2024 Feb 1;130(3):344-355. doi: 10.1002/cncr.35108.

Zhang T, Zhang X, Peng P, Yang J. Fertility-sparing treatment in MSI-H/MMRd endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2024 Nov;302:177-183. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.09.006. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39288504.

Zhao S, Zhang J, Yan Y, Tian L, Chen L, Zheng X, Sun Y, Tian W, Xue F, Wang Y. Oncological and reproductive outcomes of endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer patients undergoing conservative therapy with hysteroscopic resection: A systematic review and meta-analysis. Acta ObstetGynecol Scand. 2024 Aug;103(8):1498-1512. doi: 10.1111/aogs.14815. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38382917; PMCID: PMC11266644.

Allegato 1.

CONSENSO INFORMATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' PER CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Gentile Signora

Le è stato riscontrato mediante biopsia endometriale un *carcinoma endometrioide dell'endometrio G1 in stadio precoce*. A tal proposito si rende edotta la paziente che la stadiazione chirurgica completa per carcinoma invasivo dell'endometrio in stadio iniziale comprende generalmente l'isterectomia extrafasciale (isterectomia radicale tipo A) con annessiectomia bilaterale e la linfadenectomia pelvica (para-aortica in casi selezionati). Tali procedure sono associate all'impossibilità di un progetto riproduttivo. In considerazione della Sua giovane età, del Suo desiderio riproduttivo e della stadiazione in stadio precoce eseguita tramite biopsia, le proponiamo un intervento di "fertility sparing" che comprende la resezione isteroscopica dell'endometrio seguita da trattamento progestinico ad alto dosaggio. La terapia progestinica può consistere in somministrazione orale di medrossiprogesterone acetato 400–600mg/die o nell'inserimento di dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (52 mg). Il trattamento deve essere eseguito per almeno 6 mesi. Il follow-up avverrà tramite isteroscopia diagnostica con biopsie endometriali ogni 3 mesi. Successivamente potrà procedere a programmazione riproduttiva in completa risposta al trattamento (remissione dopo 6 mesi: due biopsie endometriali negative consecutive, distanziate di almeno 3 mesi). Dati meta-analitici hanno riportato un tasso di risposta dell'80%, con recidiva nel 35% delle pazienti durante il follow-up. La nascita di un neonato vivo è stata riportata nel 69% delle pazienti, con circa due terzi delle gravidanze ottenute mediante tecniche di PMA. Dopo il completamento del desiderio riproduttivo, in caso di assenza di risposta dopo 6–12 mesi di trattamento ormonale, nei casi di recidiva o di progressione della malattia, è raccomandata l'isterectomia totale.

Alla luce di quanto letto, Le chiediamo di firmare il consenso ad eseguire un trattamento non standard di tipo conservativo mediante **ablazione resettoscopica della malattia e successivo trattamento con progestinici ad alto dosaggio o contestuale posizionamento di dispositivo intrauterino medicato al progestinico (LNG-IUS)**, resa edotta che il trattamento standard consiste nella chirurgia demolitiva (isterectomia) e che il trattamento conservativo espone a rischio di persistenza / progressione di malattia. Al contrario, questo tipo di intervento è gravato da una minima percentuale di morbidità e trascurabile mortalità peri e postoperatoria: infezione / sepsi, sanguinamento uterino, perforazione uterina, lesioni accidentali dei vasi, della vescica, del retto.

La sottoscritta, dichiara di aver ricevuto dal personale medico della Struttura nella quale è degente ogni possibile informazione riguardo l'intervento chirurgico a cui sarà sottoposta e sopra riportato, e di tutte le altre eventuali procedure indicate in caso di necessità tecnico-chirurgiche. La paziente dichiara di essere stata informata delle possibilità di cura di questo intervento e delle sue possibili implicazioni (persistenza / progressione di malattia) e complicanze specifiche nonostante esso venga eseguito correttamente. La paziente delega in piena coscienza il Personale Medico Curante a decidere modi e tempi del trattamento ed il ricorso alle metodiche chirurgiche o non chirurgiche che si rendessero necessarie. Informata anche della specifica possibilità di complicazioni infettive postoperatorie e/o tromboemboliche-emorragiche intraoperatorie e postoperatorie (maggiormente incidenti in relazione ad età avanzata ed eventuali comorbidità) e del relativo grado di imprevedibilità nonché di possibili anomalie di tolleranza a sostanze analgesiche o anestetiche,

DICHIARA

di esprimere il proprio consenso; di averne la capacità giuridica; di essere a conoscenza che tale consenso è univoco, libero da coercizioni, che è revocabile, condizionabile e modulabile per fattori impreveduti che tuttavia si impegna a portare tempestivamente a conoscenza dei Sanitari, assumendosi comunque ogni responsabilità che possa derivare da interruzione o riduzioni del programma terapeutico e di follow-up previsto; di essere disposta al massimo livello di collaborazione con il Personale curante e di assistenza, al comune scopo di ottenere il più valido risultato possibile.

Reggio Calabria,/...../.....

Firma della Paziente

Firma del Medico

Allegato 2.

CONSENSO INFORMATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' PER CANCRO OVARICO

Gentile Signora.....,

Le è stata riscontrata alla diagnostica clinico-strumentale una *massa pelvica verosimile partenza annessiale di cui non si può escludere la natura eteroplasica*. La natura di questo quadro potrà essere accertato attraverso un intervento chirurgico, eseguito in laparoscopia tradizionale o robotica (con possibile conversione / opzione laparotomica - incisione cutanea dell'addome trasversale o longitudinale – in caso di necessità tecnico-chirurgiche / indicazioni ab initio) che ne chiarirà l'esatta analisi istopatologica.

Qualora si trattasse di una *neoplasia benigna* il suo intervento potrebbe concludersi con l'asportazione conservativa della massa ovarica, eventuale annessiectomia monolaterale solo in caso di necessità tecnico-chirurgiche (es.: sanguinamento non dominabile) e/o non residuo di parenchima ovarico sano all'exeresi stessa.

Qualora si trattasse di una *neoplasia maligna dell'ovaio* limitata al solo organo (intra-gonadica) il suo intervento, in considerazione della Sua età e della Sua disponibilità al trattamento conservativo, potrebbe consistere in:

- Esplorazione degli organi addominali con lavaggio peritoneale
- Annessiectomia monolaterale
- Omentectomia
- Biopsie peritoneali multiple
- Linfadenectomia pelvica, eventuale lomboaortica
- Eventuale appendicectomia

Qualora si trattasse di una *un tumore ad incerto potenziale di malignità* il suo intervento potrebbe consistere in:

- Esplorazione degli organi addominali con lavaggio peritoneale
- Asportazione della massa ovarica, eventuale annessiectomia monolaterale
- Biopsie peritoneali multiple
- Eventuali biopsie omentali / omentectomia
- Eventuali biopsie linfonodali / linfadenectomia pelvica e lomboaortica
- Eventuale appendicectomia

Se l'esame istologico estemporaneo rivelasse la presenza di una *neoplasia maligna dell'ovaio extragonadica*, l'obiettivo chirurgico in questi casi è triplice:

- Porre una corretta diagnosi per individuare un corretto trattamento
- Asportare tutto ciò che appare macroscopicamente compromesso
- Effettuare una corretta stadiazione chirurgica che prevede l'esecuzione di:
 - Incisione laparotomica longitudinale
 - Esplorazione degli organi addominali con eventuale lavaggio peritoneale
 - Isterectomia
 - Annessiectomia bilaterale
 - Omentectomia
 - Biopsie peritoneali multiple
 - Eventuale peritonectomia
 - Eventuale resezione diaframmatica con eventuale posizionamento di drenaggio toracico
 - Eventuale resezione intestinale con eventuale stomia temporanea o definitiva

- Eventuale resezione epatica
- Eventuale resezione pancreatica
- Eventuale resezione gastrica
- Eventuale splenectomia (asportazione della milza)
- Eventuale colecistectomia
- Eventuale appendicectomia
- Eventuale asportazione dei linfonodi pelvici e/o lomboaortici e/o celiaco-mesenterici
- Eventuale resezione vescicale parziale/totale, eventuale resezione ureterale, eventuale confezionamento di uretero-neocistostomia permanente (non continente)
- Eventuale posizionamento di stents ureterali
- Eventuale laparoplastica con eventuale posizionamento di materiale protesico
- Eventuale posizionamento di catetere venoso centrale

Qualora si trattasse di una *sede metastatica di neoplasia maligna extragenitale*, il suo intervento potrebbe concludersi l'annessiectomia monolaterale.

In considerazione della sua giovane età, se l'esame istologico estemporaneo non fosse dirimente / conclusivo si potrebbe decidere per un intervento conservativo e rinviare una eventuale chirurgia radicale alla luce dell'esame istologico definitivo.

Questo tipo di intervento è gravato da una certa percentuale di morbidità e mortalità peri e postoperatoria. Per questo motivo vorremmo spiegarLe quali sono le problematiche intra- e post-operatorie che dovremo affrontare insieme e quali sono le alterazioni permanenti a cui Lei andrà incontro, e chiederLe il consenso informato ad effettuare tali procedure.

- L'*annessiectomia* consiste nell'asportazione di entrambe le ovaie e le tube e comporta, se non già in postmenopausa, l'insorgenza immediata della menopausa con i suoi effetti a breve e lungo termine.
- L'*isterectomia* consiste nell'asportazione dell'utero e comporta, se non già in postmenopausa, l'impossibilità di portare avanti una gravidanza e nel lungo periodo potenzialmente a prolasso di cupola vaginale / vescica / retto e/o incontinenza urinaria.
- L'*interruzione dei plessi nervosi* che decorrono nel tessuto di sostegno dell'utero, che può determinare la comparsa di disfunzioni urinarie precoci e tardive. In particolare, la difficoltà alla minzione spontanea nell'immediato post-operatorio richiederà l'utilizzazione di un catetere vescicale fisso per qualche giorno (di solito 24-48 h). Le complicanze urinarie a lungo termine possono manifestarsi come modificazioni nello stimolo ad urinare, minzione dolorosa, più raramente come incontinenza urinaria, legata spesso a condizioni pre-esistenti slatentizzate dall'intervento chirurgico.
- La *linfoadenectomia* prevede l'asportazione dei linfonodi che circondano i vasi sanguigni della pelvi e dell'addome e potrebbe comportare emorragie importanti in seguito alla lesione accidentale dei vasi. Inoltre, non è infrequente che la linfa proveniente dai vasi linfatici rimasti beanti si raccolga nel tessuto cellulare lasso e nel sottocute, determinando la comparsa di gonfiore, prevalentemente agli arti inferiori, definita "linfoedema". In altri casi, la linfa può raccogliersi in tessuto organizzato formando delle cisti del tutto benigne, definite "linfoceles", che possono riassorbirsi spontaneamente o essere aspirate se sintomatiche.
- La *splenectomia* consiste nell'asportazione della milza. A causa della riduzione delle difese immunitarie che può conseguire a questo tipo d'intervento, potrebbe essere necessario sottoporsi a vaccinazione contro pneumococco, meningococco ed haemophilus influenzae. Può inoltre succedere che dopo un intervento di questo tipo si verifichi un aumento del numero delle piastrine, e sia conseguentemente necessario iniziare una terapia con un antiaggregante piastrinico per ridurre il rischio di trombosi.

Complicanze intra-operatorie descritte per questo intervento sono state lesioni accidentali dei vasi, dell'uretere, della vescica, del retto. Le lesioni intestinali spesso avvengono all'apertura dell'addome o per lisi di aderenze pelviche in casi di flogosi croniche, endometriosi o pregressi interventi addominali. Solitamente la immediata riparazione di queste lesioni non determina effetti a lungo termine. Raramente, per meglio garantire l'integrità (funzionalità) del tratto di intestino lesionato, occorre confezionare una stomia di protezione, solitamente temporanea e solo raramente definitiva. In alcuni casi, lesioni vescicali più estese possono portare a cistectomia parziale, con utilizzazione del catetere vescicale più a lungo nel

postoperatorio. Può succedere che la perdita di sangue sia maggiore del previsto e siano necessarie trasfusioni intraoperatorie.

Complicanze post-operatorie descritte per questo intervento sono state: flebiti e trombosi venosa profonda (3-8%), embolia polmonare (2-3%) raramente mortale, polmonite (1-2%), deiscenza della sutura (0,5-3%), fistola urinaria (1%), fistola intestinale (1%), disfunzione vescicale (10%) di variabile entità, infezioni urinarie ricorrenti (10%), ileo postoperatorio prolungato (5%), aderenze delle anse intestinali che possono portare anche ad occlusione intestinale (0.5-5%), parestesie (formicolii, perdita di sensibilità) delle cosce; nonché estrinsecazione di lesioni delle vie urinarie (ureterali e/o vescicali) con necessità di stenting ureterale e/o cateterizzazione vescicale e/o reintervento chirurgico con reimpianto ureterale e/o raffia vescicale. La mortalità è inferiore all'1% e la maggior parte delle complicanze sono di grado lieve-moderato; le complicanze gravi con pericolo di vita per la paziente compaiono in meno del 5% dei casi. In una minima percentuale di pazienti si verifica una sorta di torpore a carico dell'innervazione degli arti inferiori, che può comportare una difficoltà alla deambulazione che generalmente si autorisolve con l'ausilio di fisioterapia.

La prevenzione di queste complicanze è possibile, grazie ad una adeguata preparazione del paziente e del team chirurgico e anestesiologicalo e all'assistenza specializzata intra- e post-operatoria, ma esistono dei rischi inevitabili, correlati con una chirurgia demolitiva a cui Lei consente di sottoporsi.

D'altra parte, è possibile che la valutazione in sede intra-operatoria evidenzii che il carcinoma sia tenacemente adeso ad alcune anse intestinali od alla parete vescicale, per cui l'eradicazione completa del tumore rende *elettivamente* necessaria l'asportazione del tratto di intestino interessato (resezione intestinale) o di parte della vescica (resezione parziale della vescica). Questo potrebbe comportare il confezionamento di un'anastomosi entero-enterica con deviazione del materiale fecale attraverso un ano preter-naturale provvisorio o definitivo. Nel caso invece in cui la malattia fosse molto diffusa a livello addominale e/o non aggredibile chirurgicamente potrebbe essere inutile oltre che dannoso proseguire l'intervento che quindi verrebbe sospeso (intervento chirurgico di laparotomia esplorativa).

E' possibile quindi modulare il tipo di intervento in relazione alla diffusione della malattia osservata in sede intraoperatoria. Per questo motivo, sebbene l'intento sia quello di curarla diminuendo il più possibile gli effetti collaterali della terapia chirurgica, è necessario che Lei consenta a sottoporsi alle procedure sopra indicate, considerando però la possibilità che non tutte vengano effettuate.

Alla luce di quanto letto, Le chiediamo di firmare il seguente consenso:

La sottoscritta dichiara di aver ricevuto dal personale medico della Struttura nella quale è degente ogni possibile informazione riguardo l'intervento chirurgico a cui sarà sottoposta e sopra riportato, e di tutte le altre eventuali procedure tese all'asportazione di tutto quanto macroscopicamente interessato da malattia e/o indicate in caso di necessità tecnico-chirurgiche.

La paziente dichiara di essere stata informata delle possibilità di cura di questo intervento e delle sue possibili complicanze specifiche (occlusioni o perforazioni intestinali, fistole intestinali, problemi inerenti la stomia) nonostante esso venga eseguito correttamente.

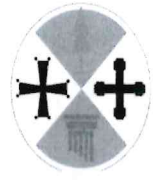
Consapevole della possibilità di modulare la radicalità della chirurgia in relazione alla estensione della malattia, delega in piena coscienza il Personale Medico Curante a decidere modi e tempi del trattamento ed il ricorso alle metodiche chirurgiche o non chirurgiche che si rendessero necessarie. Informata anche della specifica possibilità di complicazioni infettive postoperatorie (sepsi, deiscenza ferita) e/o emboliche-emorragiche intraoperatorie e postoperatorie (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accidenti cerebrovascolari) - *maggiormente incidenti in relazione ad età avanzata ed eventuali comorbidità* - e del relativo grado di imprevedibilità nonché di possibili anomalie di tolleranza a sostanze analgesiche od anestetiche,

DICHIARA

- di esprimere il proprio consenso
- di averne la capacità giuridica
- di essere a conoscenza che tale consenso è univoco, libero da coercizioni, che è revocabile, condizionabile e modulabile per fattori imprevisi che tuttavia si impegna a portare tempestivamente a conoscenza dei Sanitari, assumendosi comunque ogni responsabilità che possa derivare da interruzione o riduzioni del programma terapeutico previsto.



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

UOC di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Prof. Stefano Palomba

- di essere disposta al massimo livello di collaborazione con il Personale curante e di assistenza, al comune scopo di ottenere il più valido risultato possibile.

Reggio Calabria,/...../.....

Firma Paziente

Firma del Medico

Allegato 3.

CONSENSO INFORMATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' PER CARCINOMA DELLA PORTIO

Gentile Signora.....,

Le è stato riscontrato un carcinoma squamoso della cervice uterina allo stadio FIGO _____ in seguito a conizzazione o trachelectomia e successivo intervento chirurgico laparoscopico di asportazione del linfonodo sentinella pelvico, preliminarmente effettuato ai fini di valutare la fattibilità di un trattamento conservativo della fertilità.

In considerazione della positività per metastasi del linfonodo sentinella pelvico di destra e della conseguente indicazione terapeutica a trattamento radio-chimioterapico concomitante esclusivo, nonché della Sua età e del Suo ribadito desiderio di prole / conservazione della capacità riproduttiva, dopo adeguato counselling Le è stato proposto e da Lei accettato un percorso di preservazione d'organo che prevede la **trasposizione ovarica bilaterale alle logge paracoliche / al di fuori del campo di irradiazione per via laparoscopica**

A tal proposito si rende edotta la paziente che il riposizionamento chirurgico delle ovaie lontano dal campo di irradiazione è descritto come efficace nella conservazione della funzione endocrina in una quota variabile dal 20 al 100% dei casi e sono riportate gravidanze spontanee. Il successo della metodica dipende da fattori non modificabili (età della paziente, riserva ovarica, chemioterapia associata), da fattori modificabili (sede del posizionamento delle ovaie, dosi e diffusione della radioterapia), e da fattori metachirurgici non prevenibili (alterazione della perfusione ovarica per retrazioni cicatriziali, torsione del legamento infundibulo pelvico).

Complicanze intra-operatorie descritte per questo intervento sono state lesioni accidentali dei vasi, dell'uretere, della vescica, del retto. Le lesioni intestinali spesso avvengono all'apertura dell'addome o per lisi di aderenze pelviche in casi di flogosi croniche, endometriosi o pregressi interventi addominali. Solitamente la immediata riparazione di queste lesioni non determina effetti a lungo termine. Raramente, per meglio garantire l'integrità (funzionalità) del tratto di intestino lesionato, occorre confezionare una stomia di protezione, solitamente temporanea e solo raramente definitiva. In alcuni casi, lesioni vescicali più estese possono portare a cistectomia parziale, con utilizzazione del catetere vescicale più a lungo nel postoperatorio. Può succedere che la perdita di sangue sia maggiore del previsto e siano necessarie trasfusioni intraoperatorie.

Complicanze post-operatorie descritte per questo intervento sono state: flebiti e trombosi venosa profonda (3-8%), embolia polmonare (2-3%) raramente mortale, polmonite (1-2%), deiscenza della sutura (0,5-3%), fistola urinaria (1%), fistola intestinale (1%), disfunzione vescicale (10%) di variabile entità, infezioni urinarie ricorrenti (10%), ileo postoperatorio prolungato (5%), aderenze delle anse intestinali che possono portare anche ad occlusione intestinale (0.5-5%), parestesie (formicolii, perdita di sensibilità) delle cosce; nonché estrinsecazione di lesioni delle vie urinarie (ureterali e/o vescicali) con necessità di stenting ureterale e/o cateterizzazione vescicale e/o reintervento chirurgico con reimpianto ureterale e/o raffia vescicale. La mortalità è inferiore all'1% e la maggior parte delle complicanze sono di grado lieve-moderato; le complicanze gravi con pericolo di vita per la paziente compaiono in meno del 5% dei casi. In una minima percentuale di pazienti si verifica una sorta di torpore a carico dell'innervazione degli arti inferiori, che può comportare una difficoltà alla deambulazione che generalmente si autorisolve con l'ausilio di fisioterapia.

La prevenzione di queste complicanze è possibile, grazie ad una adeguata preparazione del paziente e del team chirurgico e anestesilogico e all'assistenza specializzata intra- e post-operatoria, ma esistono dei rischi inevitabili, correlati con una chirurgia demolitiva a cui Lei consente di sottoporsi.

D'altra parte, è possibile che la valutazione in sede intra-operatoria evidenzi che il carcinoma sia tenacemente infiltrante alcune anse intestinali o la parete vescicale, condizioni necessitanti ai soli fini palliativi l'asportazione del tratto di intestino interessato (resezione intestinale) o di parte della vescica (resezione parziale della vescica). Questo potrebbe comportare il confezionamento di un'anastomosi entero-enterica con deviazione del materiale fecale attraverso un ano preter-naturale provvisorio o definitivo. Nel caso invece in cui la malattia fosse molto diffusa a livello addominale e/o non aggredibile chirurgicamente potrebbe essere inutile oltre che dannoso proseguire l'intervento che quindi verrebbe sospeso (intervento chirurgico di laparoscopia esplorativa).

E' possibile quindi modulare il tipo di intervento in relazione alla diffusione della malattia osservata in sede intraoperatoria. Per questo motivo, sebbene l'intento sia quello di curarla diminuendo il più possibile gli effetti collaterali della terapia chirurgica, è necessario che Lei consenta a sottoporsi alle procedure sopra indicate, considerando però la possibilità che non tutte vengano effettuate.

Alla luce di quanto letto, Le chiediamo di firmare il seguente consenso:



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

UOC di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Prof. Stefano Palomba

la sottoscritta, dichiara di aver ricevuto dal personale medico della Struttura nella quale è degente ogni possibile informazione riguardo l'intervento chirurgico a cui sarà sottoposta e sopra riportato, e di tutte le altre eventuali procedure tese all'asportazione di tutto quanto macroscopicamente interessato da malattia e/o indicate in caso di necessità tecnico-chirurgiche.

La paziente dichiara di essere stata informata delle possibilità di cura di questo intervento e delle sue possibili complicanze specifiche (occlusioni o perforazioni intestinali, fistole intestinali, problemi inerenti la stomia) nonostante esso venga eseguito correttamente.

La paziente, consapevole che l'intervento chirurgico è indicato per la patologia di cui è portatrice, dichiara di essere stata informata dei possibili trattamenti alternativi con relativi effetti collaterali e complicanze: chemioterapia con possibilità di cura sito/volume-dipendenti, dopo diagnosi istopatologica se non ancora nota.

Consapevole della possibilità di modulare la radicalità della chirurgia in relazione alla estensione della malattia, delega in piena coscienza il Personale Medico Curante a decidere modi e tempi del trattamento ed il ricorso alle metodiche chirurgiche o non chirurgiche che si rendessero necessarie. Informata anche della specifica possibilità di complicazioni infettive postoperatorie (sepsi, deiscenza ferita) e/o emboliche-emorragiche intraoperatorie e postoperatorie (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accidenti cerebrovascolari) - maggiormente incidenti in relazione ad età avanzata ed eventuali comorbidità - e del relativo grado di imprevedibilità nonché di possibili anomalie di tolleranza a sostanze analgesiche od anestetiche,

DICHIARA

- di esprimere il proprio consenso
- di averne la capacità giuridica
- di essere a conoscenza che tale consenso è univoco, libero da coercizioni, che è revocabile, condizionabile e modulabile per fattori imprevisi che tuttavia si impegna a portare tempestivamente a conoscenza dei Sanitari, assumendosi comunque ogni responsabilità che possa derivare da interruzione o riduzioni del programma terapeutico previsto.
- di essere disposta al massimo livello di collaborazione con il Personale curante e di assistenza, al comune scopo di ottenere il più valido risultato possibile.

Reggio Calabria,/...../.....

Firma della Paziente

Firma del Medico



Allegato 4.

CONSENSO INFORMATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO DI VENTROFISSAZIONE

Gentile Signora.....,

Le è stato riscontrato un carcinoma _____.

In considerazione dell'indicazione terapeutica a trattamento radio-chemioterapico, nonché della Sua età e del Suo ribadito desiderio di prole/conservazione della capacità riproduttiva, dopo adeguato counseling, Le è stato proposto e da Lei accettato un percorso di preservazione d'organo che prevede la **trasposizione uterina al di fuori del campo di irradiazione per via laparoscopica/laparotomia**.

La ventrofissazione uterina o trasposizione uterina è una procedura chirurgica volta a spostare l'utero fuori dal campo di radioterapia pelvica, preservandone la funzione riproduttiva in pazienti giovani con tumori pelvici (es. retto, ano, cervice) che richiedono trattamento radioterapico. L'obiettivo è ridurre la dose di radiazioni assorbita dall'utero, salvaguardare la vitalità endometriale e permettere potenzialmente una gravidanza futura. La procedura chirurgica, eseguibile sia per via laparoscopica (tradizionale o robotico-assistita) o laparotomica, consiste nel sospendere il fondo uterino verso la parete addominale (ad esempio a livello dell'ombelico) mediante suture non riassorbibili, mantenendo la vascolarizzazione inalterata. La ventrofissazione deve essere distinta dalla trasposizione uterina completa che consiste nello spostamento completo dell'utero nell'addome superiore. Tale procedura necessita disconnessione del corpo uterino dalla cervice e successiva rianastomosi cervicale dopo completamente del trattamento radioterapico. È una procedura completamente sperimentale e studi di simulazione mostrano che la ventrofissazione riduce significativamente la radiazione diretta, con dosi medie inferiori a 14 Gy, minimizzando gli effetti della radioterapia sulla funzione uterina (e ovarica).

Si desidera inoltre informare la paziente sui rischi e sulle complicanze legate a tale intervento:

Rischi legati alla procedura:

- La procedura non garantisce la preservazione della fertilità
- L'utero può comunque subire danni indiretti da radioterapia
- L'esito riproduttivo dipende anche da età, patologia di base, dosaggio radioterapico e funzione ovarica

Complicanze chirurgiche generali:

- Emorragia intra o post-operatoria
- Infezioni locali o pelviche
- Lesioni accidentali di organi adiacenti (vescica, intestino, ureteri, vasi)
- Complicanze anestesilogiche
- Formazione di aderenze addomino-pelviche
- Complicanze specifiche della ventrofissazione uterina:
 - Dolore pelvico o addominale persistente
 - Alterazioni della fisiologica mobilità uterina
 - Dispareunia
 - Necessità di successivo intervento chirurgico di mobilizzazione uterina
 - Possibili difficoltà in caso di futura gravidanza

Complicanze ostetriche potenziali:

- In caso di gravidanza successiva, possibile aumento del rischio di aborto spontaneo, parto pretermine, anomalie di presentazione fetale, necessità di espletamento del parto mediante taglio cesareo e raro rischio di rottura uterina

Rischi legati alla radioterapia nonostante la procedura:

- Fibrosi uterina
- Ridotta elasticità e vascolarizzazione dell'utero
- Ridotta capacità di portare a termine una gravidanza

Sono state infine illustrate le seguenti alternative, ove clinicamente applicabili:

- Crioconservazione di ovociti e/o embrioni
- Trasposizione ovarica
- Nessun intervento chirurgico
- Altre opzioni riproduttive (es. gestazione per altri, nei limiti della normativa vigente)

Alla luce di quanto letto, Le chiediamo di firmare il seguente consenso:

la sottoscritta, dichiara di aver ricevuto dal personale medico della Struttura nella quale è degente ogni possibile informazione riguardo l'intervento chirurgico a cui sarà sottoposta e sopra riportato, e di tutte le altre eventuali procedure radicali indicate in caso di necessità tecnico-chirurgiche.

La paziente dichiara di essere stata informata delle possibilità di cura di questo intervento e delle sue possibili complicanze specifiche nonostante esso venga eseguito correttamente.

La paziente, consapevole che l'intervento chirurgico è indicato in via sperimentale per la patologia di cui è portatrice, dichiara di essere stata informata dei possibili benefici, dei rischi, delle complicanze e delle alternative terapeutiche.

La paziente dichiara di essere stata informata anche della specifica possibilità di complicazioni infettive postoperatorie (sepsi, deiscenza ferita) e/o emboliche-emorragiche intraoperatorie e postoperatorie (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accidenti cerebrovascolari) - maggiormente incidenti in relazione ad età avanzata ed eventuali comorbidità - e del relativo grado di imprevedibilità nonché di possibili anomalie di tolleranza a sostanze analgesiche od anestetiche,

DICHIARA

- di esprimere il proprio consenso
- di averne la capacità giuridica
- di essere a conoscenza che tale consenso è univoco, libero da coercizioni, che è revocabile, condizionabile e modulabile per fattori imprevisi che tuttavia si impegna a portare tempestivamente a conoscenza dei Sanitari, assumendosi comunque ogni responsabilità che possa derivare da interruzione o riduzioni del programma terapeutico previsto.
- di essere disposta al massimo livello di collaborazione con il Personale curante e di assistenza, al comune scopo di ottenere il più valido risultato possibile.

Reggio Calabria,/...../.....

Firma della Paziente

Firma del Medico