



Conservazione della fertilità in pazienti oncologici ed a rischio di infertilità iatrogena



**Guida al counseling
del paziente**

La presente è stata prodotta nell'ambito di un progetto di ricerca finanziato dall'Istituto Superiore di Sanità (I.S.S.), con la collaborazione del Gruppo di Coordinamento dell'I.S.S.

Copyright © 2012

ISBN: 88-6135-148-4
978-88-6135-148-6



Via del Curato, 19/11 - 44042 Cento (FE)
Tel. 051.904181/903368 - Fax 051.903368
www.editeam.it info@editeam.it

Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc., anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

I contenuti del presente vademecum non sostituiscono i consigli del proprio medico che va sempre consultato.

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2012.



Indice

Presentazione	pag.	4
Un po' di dati... ..	"	5
Effetti sull'apparato genitale femminile	"	7
Strategia di tutela della fertilità femminile	"	12
Effetti sull'apparato genitale maschile	"	18
Strategia di tutela della fertilità maschile	"	20
Conclusioni	"	22



Presentazione

Questo vademecum è stato prodotto nell'ambito di un progetto multicentrico sulla preservazione della fertilità in pazienti a rischio di infertilità iatrogena.

È stato concepito per informare il medico sulle attuali e potenziali future possibilità di preservazione della fertilità, visto il rapido incremento di dati scientifici su questo tema ed il contemporaneo aumento della domanda di informazione da parte dei pazienti e delle loro associazioni.

È stata quindi anche prevista, a fronte del testo per il medico, la presenza di box informativi per i pazienti, scritti in linguaggio semplice, non tecnico. Sarà poi il medico, con l'aiuto degli specialisti del settore, a completare il counseling dei pazienti.

Al progetto hanno contribuito a vario titolo e con diversi ruoli i Centri sotto elencati:

*Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati di Avellino
Unità Operativa di Fisiopatologia della Riproduzione*

*E.O. Ospedali "Galliera" di Genova
Struttura Semplice di Fisiopatologia Preconcezionale e Prenatale*

*Dipartimento di Discipline Ginecologiche ed Ostetriche
Università di Torino, Ospedale Sant'Anna*

*Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
Unità Operativa di Ginecologia ed Ostetricia*

*Azienda Ospedaliera S. Martino e Cliniche Universitarie convenzionate
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Genova*

Centro di Biologia della Riproduzione, Palermo

*Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Unità di Fertilità e Procreazione in Oncologia*

Un po' di dati...

I migliori tassi di guarigione e l'aumentata sopravvivenza dei pazienti oncologici impongono al curante la responsabilità di rispondere - e spesso anche di stimolare - nel malato quesiti in merito alla fertilità futura, agli effetti che la chemioterapia e la radioterapia potranno avere su di essa e sull'andamento di una eventuale gravidanza.

I dati del Registro del *National Cancer Institute* (NCI) parlano chiaro: in tutto il mondo i sopravvissuti ad una qualche forma di neoplasia sono più di dieci milioni e il 5% circa di essi ha meno di 40 anni. Se consideriamo solo il sesso femminile, si stima che circa lo 0,4% delle donne abbia avuto una pregressa storia oncologica e che l'8% di queste abbia meno di 40 anni.

Le neoplasie più frequenti nella fascia d'età infantile e adolescenziale sono le leucemie e i linfomi, i tumori cerebrali e il neuroblastoma. Circa 12.000 nuovi casi di neoplasie maligne vengono diagnosticati ogni anno nella fascia di età al di sotto dei 20 anni: il 45% circa di questi pazienti riuscirà a sopravvivere. Per le donne in età riproduttiva, i tumori più comuni sono il carcinoma mammario, il carcinoma della cervice uterina ed il melanoma.

Neoplasia	Incidenza	Sopravvivenza a 5 anni
Carcinoma mammario	0,48%	88%
Melanoma	0,21%	91%
Cervicocarcinoma	0,16%	73%
Leucemie	0,13%	46%
Linfoma non-Hodgkin	0,09%	59%
Carcinoma endometriale	0,06%	84%

Sulla base di dati riportati, circa una donna su 49 svilupperà un cancro tra la nascita ed il compimento del 39° anno di età e circa il 50% di esse subirà un'importante compromissione della fertilità a causa delle terapie cui verrà sottoposta.



Per gli uomini l'incidenza di patologia neoplastica maligna entro i 40 anni è stimato intorno all'1,4%.

A fronte di questi dati, il problema della qualità di vita e della conservazione della fertilità nei pazienti con patologia neoplastica non può quindi essere trascurato e andrebbe affrontato prima dell'inizio dei trattamenti, soprattutto in caso di pazienti giovani.

MESSAGGIO AI PAZIENTI

Il cancro è una malattia che può colpire le persone di tutte le età, a volte anche bambini, ragazzi e giovani adulti. Oggi al cancro spesso si sopravvive, grazie ai progressi che la medicina ha fatto sia nel trattamento chirurgico, sia nelle terapie che affiancano l'intervento di rimozione del tumore (chemioterapia e radioterapia). È normale, quindi, che una persona guarita, prima o poi, desideri avere un figlio. Può però succedere che questo desiderio non si avveri, perché le terapie che sono state fatte anni prima per curare il cancro hanno avuto delle conseguenze sull'apparato riproduttivo. Può accadere che il medico che ha in cura il paziente con il tumore, perché preoccupato di spiegare le conseguenze immediate della malattia e della cura, non affronti il problema degli effetti della terapia sull'apparato riproduttivo.

Questo scritto vuole essere uno stimolo per i giovani pazienti e/o per i loro genitori: chiedete informazioni sulla fertilità futura e su come conservarla.

Effetti sull'apparato genitale femminile

La chemioterapia

Il danno della chemioterapia sull'apparato genitale femminile è difficilmente quantificabile, anche perché i dati a disposizione nella letteratura scientifica non sono scevri da limiti metodologici: pochi soggetti vengono adeguatamente studiati con *follow-up* spesso troppo brevi e gli studi sono sovente solo osservazionali. Nella maggioranza dei casi viene valutata la conservazione o il ripristino più o meno precoce dell'attività mestruale, il che induce erroneamente il medico e la paziente a confondere la fertilità con la presenza delle mestruazioni, sottostimando il reale danno a carico della riserva ovarica e trascurando la possibile multifattorialità dell'infertilità femminile.

È noto infatti che i trattamenti antitumorali danneggiano la funzionalità ovarica riducendo il numero dei follicoli primordiali; l'insulto viene inoltre potenziato da una ridotta produzione ormonale e dall'interferenza sul funzionamento di utero e tube. Questo significa che la residua fertilità femminile possa risultare compromessa nonostante la paziente continui - o riprenda - a mestruare regolarmente, e che la probabilità di un prematuro esaurimento ovarico (POF) costituisca un'eventualità tutt'altro che remota, sia in considerazione della tossicità dei farmaci che dell'età della paziente.

L'effetto nocivo di alcuni chemioterapici sui follicoli e sugli ovociti si può manifestare anche in modo indiretto, attraverso la compromissione della produzione ormonale da parte delle cellule della granulosa. Quando il danno resta confinato a questo livello, ne consegue un'amenorrea ipergonadotropa e ipoe-strogenica di tipo transitorio, legata alla distruzione dei follicoli colpiti in fase di reclutamento, quando cioè il loro sviluppo è ormono-dipendente. Il recupero della funzionalità ovarica avviene circa 8 settimane dopo, quando entrano nella fase ciclica i nuovi follicoli.



Se però l'amenorrea risulta essere permanente, è ragionevole supporre che l'evento citotossico abbia colpito direttamente i follicoli primordiali, che non sono ormono-dipendenti e che, una volta distrutti, non possono più essere sostituiti. In questo caso, livelli elevati di FSH (>15 mUI/ml) suggeriscono una diminuzione della riserva ovarica, che conduce, sopra alle 20 mUI/ml, all'elevata difficoltà di gravidanza - spontanea ed indotta - ed alla possibile insorgenza della insufficienza ovarica (POI) o della menopausa precoce (POF). Più recentemente è stato introdotto nella pratica clinica il dosaggio dell'ormone anti-Mulleriano (AMH), i cui livelli non variano a seconda del ciclo mestruale e sono più precisi dell'FSH nel rappresentare la riserva ovarica e quindi, nel caso di una paziente oncologica trattata, nel quantificare il danno ovarico.

Fatte queste premesse generali, possiamo affermare che un mese di chemioterapia accorci il periodo fertile di una donna di circa un anno e mezzo.

La notevole variabilità individuale dipende principalmente dai seguenti fattori:

1. Riserva ovarica di partenza (età dipendente, ma variabile da paziente a paziente).
2. Tipo di farmaco usato e dose cumulativa.
3. Regime terapeutico.
4. Associazione con radioterapia.
5. Risposta individuale.
6. Il tipo di tumore, il suo grado ed il suo stadio, che determinano l'aggressività chirurgica e le successive opzioni chemio e/o radioterapiche.

A tal proposito, possiamo dividere in tre gruppi di rischio menopausa precoce (POF) i farmaci chemioterapici:

- **Alto rischio:** Agenti alchilanti come Ciclofosfamide, Ifosfamide, Clorambucile, Busulfan, Melphalan, Mostarde azotate, Nitrosuree, Procarbazine.
- **Medio rischio:** Cisplatino, Carboplatino, Adriamicina.
- **Basso rischio:** Methotrexate, 5-Fluoruracile, Actinomicina D, Bleomicina, 6-Mercaptopurina, Vincristina.



Mentre altri chemioterapici colpiscono le cellule in crescita in fasi precise del ciclo cellulare, gli Agenti alchilanti non sono ciclo-specifici, ma danneggiano il DNA in qualsiasi momento, sia in cellule quiescenti, sia in quelle in attiva replicazione. Questi farmaci sono dunque molto dannosi per le ovaie, perché la loro azione si esplica anche sugli ovociti dei follicoli primordiali. Dopo un trattamento con Ciclofosfamide il rischio relativo di andare incontro ad una POF oscilla fra le 4 e le 9,3 volte, ed è tanto più probabile quanto più la dose ha superato i 200 mg/kg.

A prescindere dal protocollo antitumorale impiegato, l'età della paziente è l'altro fattore cruciale per la sua futura fertilità. Nelle donne di meno di 20 anni trattate con Ciclofosfamide solo il 13% va incontro ad una POF, contro il 50% di quelle tra i 20 ed i 30 anni ed il 100% circa delle pazienti sopra i 30 anni: più è giovane la paziente, più tardi l'amenorrea si manifesterà rispetto all'inizio della chemioterapia e meno probabilmente essa sarà definitiva; tuttavia, il rischio di POF nelle bambine esposte a chemioterapia è sempre e comunque maggiore (13 volte) rispetto ai controlli.

La correlazione con l'età è legata al numero di follicoli primordiali, che si correla in maniera inversa con l'età.

Da ciò dipende il fatto che anche la dose cumulativa necessaria ad indurre amenorrea sia diversa a seconda dell'età: così, per esempio, mentre a 40 anni sono sufficienti 5.200 mg di Ciclofosfamide, a 30 anni ne occorrono 9.300 mg ed a 20 anni, quando la riserva ovarica è ancora maggiore, sono necessari ben 20.400 mg.

La radioterapia

Il danno ovarico da radioterapia può variare a seconda delle seguenti condizioni:

- Età della paziente al trattamento.
- Dose (elevata/non frazionata).
- Area di irradiazione pelvica.



L'ovaio è molto sensibile alle radiazioni ionizzanti: la radioterapia danneggia sia gli ovociti, sia le cellule della granulosa, riducendo di fatto il patrimonio follicolare: l'ovaio va quindi progressivamente in atrofia.

La dose sterilizzante, cioè la dose di terapia frazionata alla quale insorge la POF nel 97% delle pazienti, varia in base all'età: alla nascita è intorno ai 20 Gy, scende di poco a 10 anni (circa 18 Gy) ed a 20 anni (16,5 Gy), ma a 40 anni è solo di 6 Gy.

Il frazionamento della dose viene eseguito per mantenere lo stesso effetto curativo di una dose piena di irradiazione, con l'intento di alleviare il danno a carico dei tessuti sani. Lo stesso obiettivo si pone nei confronti dell'ovaio: è dimostrato che una dose frazionata è meno lesiva di una singola totale e ciò consente alla maggioranza delle pazienti prepuberi di raggiungere il menarca in età normale oppure ai soggetti in età fertile di avere amenorree ipergonadotrope transitorie con normalizzazione a lungo termine almeno nel 50% dei casi.

L'entità del danno ovarico da radioterapia varia a seconda delle fasi del ciclo in cui viene somministrata; è maggiore durante i primi 14 giorni del ciclo e se la pressione di ossigeno è localmente elevata, perché in tal caso la produzione di radicali liberi aumenta la ionizzazione cellulare e il danno da radiazioni. Anche l'aumento della temperatura corporea è un fattore lesivo, dato che rende sensibili alla radioterapia anche le cellule in fase S, di solito resistenti.

La radioterapia è anche responsabile di un danno uterino non meno importante di quello ovarico, con compromissione diretta delle fibre muscolari ed alterazione della vascolarizzazione già a dosi di 10 Gy. Ciò comporta una riduzione dell'elasticità miometriale, una riduzione del volume cavitario ed una diminuzione della perfusione ematica. Alla tossicità ovocitaria che può rendere difficile il concepimento si aggiunge perciò un vero danno strutturale uterino, che può causare aumento di aborti spontanei, parti pre-termine, ritardo di crescita fetale, basso peso alla nascita e morte perinatale.

MESSAGGIO AI PAZIENTI

Una delle conseguenze della chemioterapia è la scomparsa delle mestruazioni; talvolta questo evento è definitivo, ma spesso si tratta di un fatto transitorio che dura un paio di mesi. Anche se i cicli tornano ad essere regolari è possibile che la chemioterapia abbia danneggiato o parzialmente distrutto le cellule uovo presenti nelle ovaie. Così facendo, ha ridotto il numero di queste cellule e ne ha alterato la qualità. Dato che le cellule uovo non si riproducono, ma sono di numero definito (che abbiamo già alla nostra nascita), può succedere che il loro danneggiamento renda più difficile il concepimento di un figlio e aumenti la probabilità di menopausa precoce.

Anche la radioterapia è tossica per le cellule uovo, come lo è anche per le altre cellule presenti nelle ovaie, quelle che producono gli ormoni femminili. Anche l'utero può essere danneggiato: la terapia radiante lo rende meno elastico, più piccolo e riduce i vasi sanguigni che lo nutrono. Per questo, in caso di gravidanza successiva, sono più frequenti gli aborti spontanei, i parti pre-termine e i bambini di basso peso.

Questi eventi non sono però generalizzabili: le pazienti non sono tutte uguali e non tutti i protocolli chemio e radioterapici sono ugualmente tossici. Parlatene con il vostro medico.



Strategia di tutela della fertilità femminile

1. Chirurgia oncologica conservativa (*fertility sparing*).
2. Induzione farmacologica di una temporanea inattività ovarica.
3. Ovaropessi.
4. Crioconservazione degli embrioni.
5. Crioconservazione degli ovociti.
6. Crioconservazione di tessuto ovarico o di ovaio in toto.
7. Isolamento dei follicoli dal tessuto ovarico e loro conservazione.
8. Maturazione *in vitro* degli ovociti.

1. Chirurgia oncologica conservativa (*fertility sparing*)

Negli stadi precoci dei tumori dell'apparato genitale femminile, è possibile, in casi selezionati e dopo attento counseling, proporre alla paziente un approccio iniziale non totalmente demolitivo che le consentirà di ricercare una gravidanza non appena ottenuta la remissione oncologica.

Nel cervicocarcinoma allo stadio IA o IB, con una massa delle dimensioni <2 cm, è possibile eseguire una trachelectomia radicale secondo Dargent. L'intervento consiste nell'asportazione dei 2/3 inferiori del collo con il parametrio e con la parte superiore della vagina. La continenza cervicale viene garantita da un cerchiaggio fisso a livello del segmento uterino inferiore, volto a prevenire l'abortività.

Negli stadi precoci di un carcinoma endometriale ben differenziato, l'isterectomia può essere posticipata e la paziente trattata con terapia progestinica per via sistemica o locale (IUD).

Le neoplasie borderline dell'ovaio di tipo sieroso ed in assenza di impianti peritoneali possono essere trattate temporaneamente con l'annessiectomia monolaterale e la cistectomia. La chirurgia *fertility sparing* è da prendere in considerazione anche in caso di tumori epiteliali maligni dell'ovaio fino allo stadio IA2 ed anche in caso di tumori della linea germinale.

In tutti questi casi la paziente deve essere informata dei rischi di recidiva e

dei tassi di mortalità ed, in caso di accettazione, sottoposta a continuo e stretto *follow-up* clinico e laparoscopico.

2. Induzione farmacologica di una temporanea inattività ovarica

La somministrazione mensile di un agonista del GnRH in forma depot, induce amenorrea da blocco ipofisario e conseguente arresto funzionale della maturazione dei follicoli ovarici dotati di recettori per le gonadotropine, in teoria quindi, soltanto della piccolissima frazione dei follicoli destinati a crescere e maturare nei tre mesi successivi. Nonostante questo dato, esistono pubblicazioni recenti che dimostrerebbero un effetto protettivo almeno parziale di questa terapia sulla insorgenza di menopausa precoce dopo chemioterapia, qualora il blocco ipofisario venga effettuato almeno 7 giorni prima dell'inizio della chemioterapia e mantenuto per tutta la durata della stessa. Secondo gli autori favorevoli a tale trattamento, la possibile spiegazione dell'effetto positivo potrebbe risiedere in una delle seguenti azioni dell'agonista del GnRH:

- Effetto agonistico sui recettori del GnRH.
- Diminuzione della concentrazione di gonadotropine.
- Diminuzione della perfusione ovarica.
- Up-regolazione di molecole antiapoptotiche, come la sphingosina-1-phosphato.
- Protezione delle cellule germinali indifferenziate.

3. Ovaropessi

La trasposizione delle ovaie al di fuori della pelvi, di solito nelle docce paracoliche, è eseguibile prima di una terapia radiante pelvica e ha il significato di ridurre l'esposizione delle gonadi femminili alle radiazioni. Deve essere eseguita chirurgicamente, per via laparoscopica o laparotomica.

Tale strategia non garantisce comunque una completa protezione della funzione ovarica dopo irradiazione pelvico.

4. Crioconservazione degli embrioni

Rappresenta ormai una metodica consolidata nell'ambito della PMA. Ad oggi è l'unica tecnica riconosciuta dalle società scientifiche internazionali, come non sperimentale, per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche. Resta, purtroppo, una pratica non prevista dall'attuale legislazione in Italia, dove è possibile accedere a tecniche di PMA solo alle coppie infertili.



Per attuarla sono necessari “tempi tecnici” variabili (minimo 10-15 giorni), un partner maschile ed una procedura di stimolazione ormonale per la crescita follicolare multipla, seguita dal recupero degli ovociti con aspirazione transvaginale, con successiva fecondazione *in vitro* degli stessi ed ottenimento di embrioni da crioconservare.

Esistono due tecniche che consentono di congelare gli embrioni minimizzando i danni da freddo: la più utilizzata è rappresentata dal congelamento lento. Da diversi anni è stata introdotta una nuova metodica, la vitrificazione. In entrambi i casi i risultati in termini di sopravvivenza allo scongelamento e di tassi di gravidanza sono paragonabili alle tecniche “a fresco” (17,6% vs 20,7% di *Pregnancy Rate* su ciclo iniziato), mentre non sono stati registrati aumenti di anomalie genetiche o malformative nei nati.

Purtroppo non è sempre possibile proporre alle pazienti questa soluzione: a volte non esiste il tempo sufficiente per organizzare un vero e proprio ciclo di fecondazione *in vitro*, altre volte non è presente un partner maschile che possa fornire gli spermatozoi necessari.

Questa strategia risulta poco attuabile anche in pazienti affetti da tumori ormono-sensibili, per i quali è controverso il rischio costituito dall’incremento estrogenico determinato dalla stimolazione con gonadotropine. Per tale motivo, sono stati introdotti protocolli di stimolazione specifici per le pazienti con tumori ormono-sensibili, che vanno comunque decisi caso per caso (ad es. stimolazione con inibitori dell’aromatasi).

5. Crioconservazione degli ovociti

La tecnica si è sviluppata in Italia in modo esponenziale dal 2004, conseguentemente al varo della Legge 40, come possibile alternativa alla crioconservazione degli embrioni, perché scevra da tutti i risvolti etico-morali. Essa richiede la stessa terapia di preparazione della crioconservazione embrionaria e presenta quindi le stesse problematiche sia in merito alla stimolazione ovarica che alla tempistica. Pur presentando analoghi “limiti tecnici”, il congelamento ovocitario è ovviamente possibile anche in assenza di un partner maschile. Le tecniche di crioconservazione sono le medesime utilizzate per il congelamento embrionale, con esiti purtroppo inferiori: la cellula uovo, dato il suo rapporto superficie/volume, è molto sensibile ai danni al citoscheletro e al fuso meiotico indotti durante le fasi di congelamento.

I dati del Ministero della Salute relativi all’anno 2009, comunque mostrano

risultati soddisfacenti, riportando un tasso di gravidanza medio del 14% per ciclo iniziato.

6. Crioconservazione di tessuto ovarico o di ovaio in toto

La crioconservazione del tessuto ovarico è una tecnica nata negli anni '90 con l'intento di asportare una parte della corticale ovarica, al cui interno si trovano numerosi follicoli primordiali, conservarla con tecnica di congelamento tissutale e di reimpiantarla dopo la remissione oncologica.

Il prelievo non necessita di stimolazione ormonale e può essere eseguito in tempi brevi, per via laparoscopica o durante l'intervento laparotomico di rimozione della neoplasia. I campioni di corticale che vengono prelevati possono contenere centinaia di follicoli primordiali che hanno una maggiore resistenza alla crioconservazione, date le minime dimensioni degli ovociti. Non è necessario un partner maschile e soprattutto è l'unica soluzione a disposizione nelle pazienti in età prepubere.

Questa innovativa tecnica è praticata in pochi Centri specializzati per la difficoltà di eseguire prelievi e di crioconservare contemporaneamente cellule e tessuti diversi, di cui si deve garantire la sopravvivenza e quindi la ripresa funzionale dopo scongelamento. I risultati riportati in letteratura sono incoraggianti: la sopravvivenza tissutale è buona dal punto di vista sia anatomico sia funzionale (espressione dei recettori estroprogestinici) ed in letteratura sono stati segnalati 16 bambini nati concepiti sia spontaneamente, sia con PMA. Un aspetto dibattuto è la sede del reimpianto del tessuto: il trapianto eterotopico, in sedi molto vascolarizzate, è sicuramente meno invasivo, ma non ha mai dato risultati in termini di gravidanze rispetto al reimpianto ortotopico. Uno dei problemi tecnici che spesso compromette la riuscita di tale metodica è rappresentato dalla mancata o parziale rivascolarizzazione del tessuto reimpiantato.

La crioconservazione dell'ovaio in toto è una tecnica altamente sperimentale che permetterebbe di salvaguardare l'intero organo, riducendo il rischio ischemico conseguente al reimpianto del tessuto. Purtroppo le difficoltà ad essa connesse sono notevoli, prima su tutte evitare la formazione di cristalli di ghiaccio a causa delle dimensioni e della disomogenea densità dell'organo, e in secondo luogo rigenerare l'anastomosi vascolare, particolarmente complessa a causa del ridotto calibro dell'arteria ovarica (0,3-0,5 mm).

Il problema maggiore per entrambe le strategie resta il rischio, non del tutto escludibile, di reimpianto di cellule tumorali (soprattutto per le malattie onco-



ematologiche quali leucemie e linfomi) eventualmente presenti nel tessuto e sopravvissute allo scongelamento.

7. Isolamento dei follicoli dal tessuto ovarico e loro conservazione

L'isolamento dei singoli follicoli potrebbe rappresentare, in futuro, una soluzione al rischio di reintroduzione di cellule tumorali.

Fino ad oggi, le metodiche di crioconservazione permettono la sola preservazione dei follicoli in fase pre-antrale. L'isolamento di questi dal tessuto garantirebbe l'eliminazione delle cellule neoplastiche potenzialmente presenti, preservando solo le cellule germinali. Questa metodica può essere effettuata sul tessuto a fresco, con conseguente crioconservazione dei singoli follicoli, oppure da tessuto scongelato con diretto reimpianto o coltura *in vitro*. La coltura di follicoli ovarici pre-antrali, comunque, risulta particolarmente complessa e i dati ottenuti su modello murino, per quanto promettenti, sono difficilmente riproducibili nella specie umana, a causa dell'incompleta conoscenza dei meccanismi di controllo della crescita follicolare.

8. Maturazione *in vitro* degli ovociti

La tecnica sperimentale della maturazione *in vitro* degli ovociti immaturi prevede il recupero in 8^a-10^a giornata degli ovociti allo stadio di vescicola germinativa dopo una minima (e talora assente) stimolazione ormonale. Le cellule uovo vengono incubate in terreni supplementati con FSH e LH e portati in pochi giorni alla fase MII (maturazione completa). La stessa procedura può essere avviata in caso di prelievo biotico della corticale ovarica, attraverso l'aspirazione da follicoli visibili (antrali) di ovociti che altrimenti andrebbero perduti nelle procedure di congelamento. La letteratura riporta risultati contrastanti circa il tasso di gravidanza ottenuto con tale metodica per l'assenza di adeguati trials di studio. In teoria gli ovociti immaturi potrebbero essere crioconservati e poi utilizzati in seguito, previa maturazione.

MESSAGGIO AI PAZIENTI

È possibile proteggere la fertilità futura prima di cominciare il programma terapeutico per il cancro. Parlatene con il vostro medico per avere i giusti consigli a seconda di ogni caso e farvi indicare le Strutture che consentiranno di attuare la strategia più adatta, tra le seguenti:

1. Chirurgia meno demolitiva possibile, praticabile in alcuni casi di tumori dell'apparato genitale femminile.
2. Spostamento delle ovaie prima della radioterapia (le ovaie vengono allontanate dalla loro sede se la radioterapia dovrà essere fatta a livello del bacino).
3. 4. 5. Crioconservazione, cioè congelamento, di embrioni, di cellule uovo o di pezzetti di ovaio. È necessario che la scelta della tecnica più idonea e la sua organizzazione siano prese insieme all'Oncologo e al Ginecologo specialista di Medicina della Riproduzione.



Effetti sull'apparato genitale maschile

I danni oncologici sull'apparato genitale maschile sono di tipo macroscopico e microscopico. Il primo effetto negativo di cui deve essere informato il paziente è il rischio che, nella strategia terapeutica di alcuni tumori, la tecnica chirurgica, alcuni farmaci antineoplastici e la terapia radiante possano influire direttamente sulla funzione sessuale, causando disfunzioni erettili, mancanza di eiaculazione o eiaculazione retrograda.

Gli effetti gonadotossici delle terapie oncologiche variano, anche nel maschio, a seconda della sede della neoplasia, dei farmaci chemioterapici e dei loro schemi posologici, della dose e del tipo di radioterapia e della durata di tutti questi trattamenti. Una subfertilità si osserva nella maggioranza degli uomini che hanno ricevuto una chemioterapia a base di agenti alchilanti associata a radioterapia. Una dose di soli 0,1-0,2 Gray può alterare temporaneamente la spermatogenesi, mentre una dose superiore ai 4 Gray causa un danno permanente. Il meccanismo gonadotossico non è ancora del tutto chiaro ma sembrerebbe coinvolgere la deplezione sia degli spermatogoni, sia delle cellule nei vari stadi differenziativi e, nel caso dei chemioterapici, anche delle cellule del Sertoli e del Leydig, che sono invece più resistenti alla radioterapia.

Il peggioramento dei parametri microscopici (oligozoospermia o azoospermia) del liquido seminale è spesso temporaneo: a due anni dalla cessazione delle terapie, nella maggioranza dei casi, si ha una ripresa della spermatogenesi che spesso esita in un'oligospermia e talvolta in una apparente normozoospermia; solo un paziente su quattro risulterà sterile anche molti anni dopo la fine della terapia. I danni molecolari invece sono permanenti: la presenza di una qualche forma neoplastica aumenta di per sé il tasso di frammentazioni a carico del DNA degli spermatozoi; a ciò si aggiungono quelle conseguenti alla chemio ed alla radioterapia, che possono anche causare anomalie strutturali e numeriche dei cromosomi. Non è escluso che questa successiva spermatogenesi alterata possa interferire con il concepimento e l'impianto embrionario o, peggio, causare aborti o malformazioni fetali.

MESSAGGIO AI PAZIENTI

Talvolta l'intervento chirurgico di rimozione di un tumore, ma anche alcuni farmaci chemioterapici e la radioterapia possono causare difficoltà ad avere successivamente rapporti sessuali perché danneggiano le strutture nervose che stanno alla base dell'erezione. Altre volte risulta impossibile emettere sperma oppure il seme, invece di fuoriuscire, si raccoglie nella vescica.

Anche se questo spesso non succede, la chemio e la radioterapia possono danneggiare il liquido seminale.

Dopo la terapia, nel seme possono non trovarsi spermatozoi per diverso tempo; qualche volta questa è una condizione definitiva, ma più spesso col passare degli anni la produzione ricomincia, anche se di solito in modo quantitativamente inferiore.



Strategia di tutela della fertilità maschile

Crioconservazione del liquido seminale e del tessuto testicolare

La tecnica è molto semplice, routinaria ormai in molte Strutture, e consente di conservare i gameti maschili anche per tempi molto lunghi senza comprometterne la capacità fertilizzante. Gli spermatozoi sono cellule molto resistenti alle procedure di congelamento e scongelamento e, seppur con un minimo peggioramento della motilità, mantengono pressoché intatto il loro potenziale riproduttivo.

Gli spermatozoi possono essere recuperati con diverse modalità. Più frequentemente la raccolta viene eseguita tramite masturbazione; è però possibile servirsi dell'elettroeiaculazione nei pazienti mielolesi e del recupero dalle urine, previa alcalinizzazione, in caso di eiaculazione retrograda. Pazienti gravemente oligospermici o azoospermici possono essere sottoposti anche a prelievo chirurgico, tramite agoaspirato o biopsia testicolare (TESA o TESE).

In ogni caso, data l'accertata gonadotossicità ed il potenziale danno funzionale delle terapie antitumorali a fronte di una tecnica frequentemente rapida e facile, si raccomanda di inviare i pazienti alla crioconservazione prima di dare inizio a qualsiasi programma terapeutico. Da un'analisi statistica, emerge infatti un dato allarmante: solo un quarto dei pazienti oncologici maschi tra i 14 e i 40 anni d'età, vengono informati e avviati alle pratiche di crioconservazione per tempo.

L'unico limite della tecnica resta l'età del paziente. In età puberale o adolescenziale il counseling non deve trascurare gli aspetti psicologici legati alla raccolta del seme. In età prepubere invece il recupero non sarà comunque possibile, perché le gonadi maschili non hanno raggiunto il loro completo sviluppo e non producono spermatozoi. In quest'ultimo caso, tecniche sperimentali propongono l'autotrapianto di tessuto testicolare o di cellule staminali della linea germinale, ma necessitano di ulteriori studi per l'utilizzo in ambito clinico.

MESSAGGIO AI PAZIENTI

Esiste la possibilità di congelare il liquido seminale e di mantenerlo anche per tempi molto lunghi nelle Banche del seme. Il congelamento non arreca danni agli spermatozoi e, soprattutto, non riduce le loro capacità fecondante. È però fondamentale che il seme venga depositato prima di cominciare le terapie antitumorali che altrimenti lo danneggerebbero.



Conclusioni

Avere un figlio dopo il cancro non è impossibile. Questo scritto ha solo lo scopo di ricordare ai colleghi che, nella buona pratica dell'informazione del paziente, oltre a discutere della natura della malattia, delle possibili terapie e delle possibilità di riuscita di queste ultime, la futura fertilità è un aspetto cronologicamente secondario, ma importantissimo a cui fare almeno accenno, soprattutto in caso di soggetti giovani.

Dal cancro si guarisce molto spesso, ma, nel futuro, il concepimento di un figlio potrebbe presentare difficoltà proprio a seguito delle terapie antitumorali. Per aiutare i colleghi oncologi in questo delicato messaggio, sono oggi disponibili Centri idonei pronti a collaborare sia nell'informazione sia nell'organizzazione tempestiva delle più mirate strategie di preservazione della fertilità.

Avere un figlio dopo il cancro non è impossibile. Basta pensarci per tempo.

Al momento della pubblicazione di questo vademecum è in corso il censimento di tutti i Centri che offrono counseling e attività di crio-conservazione della fertilità. A breve sarà disponibile sul sito del Registro Nazionale PMA un elenco di questi Centri. Consultate quindi periodicamente il sito:

<http://www.iss.it/rpma>



San Giuseppe Moscati - Avellino

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specialità



**Ente Ospedaliero
Ospedali Galliera**

OSPEDALE DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



**FONDAZIONE
"EVA CANDELA" ONLUS**



IEO
Istituto Europeo di Oncologia



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Arcispedale S. Maria Nuova

Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



**AZIENDA OSPEDALIERA
OSPEDALE INFANTILE
REGINA MARGHERITA
S. ANNA DI TORINO**
DOVE NASCE IL FUTURO



IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Largo Rosanna Benzi, 10 16132 GENOVA