

ONDA OPEN WEEK

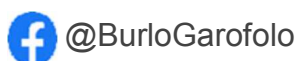
19 - 25 APRILE 2021

La preservazione della fertilità in oncologia

A cura di: Giuseppe Ricci

Leo Fischer Tamaro, Kristina Skerk, Gabriella Zito, Francesca Buonomo,
Stefania Cicogna, Federico Romano; Silvia Bontà,
Lucia De Bonis, Simona Franzò, Sara Maggi, Ghergana Topouzova

www.burlo.trieste.it



IRCCS Burlo Garofolo via dell'Istria 65/1, 34137 Trieste



Una nuova vita dopo il tumore

In Italia ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno. Tra queste, il **3% ha un'età inferiore ai 40 anni**.

Nell'uomo il tumore più frequente è il cancro del polmone; nella donna invece, il cancro della mammella, seguiti da tumori del sistema nervoso centrale, linfomi e leucemie, tumori del colon-retto sono i maggiormente rappresentati.

Le strategie di screening e diagnosi precoce fanno sì che alcuni tumori vengano diagnosticati in età più giovanile rispetto al passato, ed ad uno stadio meno avanzato. Questo, insieme all'avanzamento delle cure anti-tumorali, ha notevolmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti.

Tuttavia alcuni dei trattamenti anti-tumorali, quali alcuni tipi di chemioterapici, di radioterapia e di chirurgia, possono provocare degli effetti collaterali a lungo termine.

L'alterazione della capacità riproduttiva, che può interessare sia uomini che donne, è uno di questi. L'evoluzione della tecnologia in ambito di Procreazione Medicalmente Assistita oggi ci permette di poter salvaguardare la fertilità dei pazienti oncologici





Le minacce per la fertilità in oncologia

Diversi fattori possono influenzare la prognosi riproduttiva dei pazienti dopo i trattamenti anti-tumorali:

- tipo ed il dosaggio di farmaci utilizzati
- la dose di radioterapia effettuata e la sua localizzazione
- il tipo di tumore e il tipo di chirurgia necessaria
- l'età e il sesso del paziente
- La precedente storia di infertilità

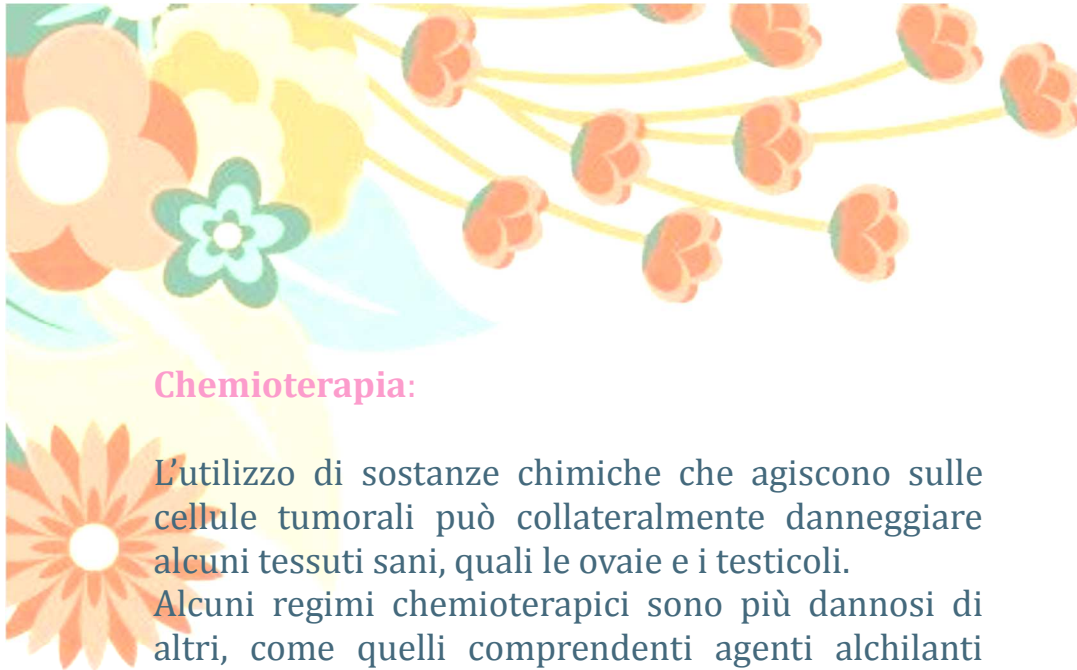
Uomini e donne reagiscono in modo differente, sebbene sia le ovaie che i testicoli siano sensibili alla chemioterapia e alle radiazioni.

L'infertilità maschile può essere dovuta alla patologia stessa, ad un deficit ormonale o ad un esaurimento delle cellule germinali, da cui derivano gli spermatozoi.

L'infertilità femminile può essere legata all'asportazione o danneggiamento degli organi riproduttivi (utero, ovaie, tube), ad una compromissione dell'equilibrio ormonale che interferisca con il funzionamento delle ovaie o ad una riduzione della riserva ovarica, ovvero del patrimonio di ovociti di cui dispone.

Questa riduzione è accentuata in donne al di sopra dei 35-38 anni, nelle quali il numero e la qualità degli ovociti sono già fisiologicamente più bassi e il danno potrebbe condurre ad una menopausa precoce.





Chemioterapia:

L'utilizzo di sostanze chimiche che agiscono sulle cellule tumorali può collateralmente danneggiare alcuni tessuti sani, quali le ovaie e i testicoli.

Alcuni regimi chemioterapici sono più dannosi di altri, come quelli comprendenti agenti alchilanti (ifosfamide, melfalan, busulfan etc.) e a base di platino (carboplatino, cisplatino).

L'effetto è dipendente dalla dose somministrata e può variare da persona a persona.

Radioterapia:

L'irradiazione delle gonadi, contenute nella pelvi, con raggi ad altissima energia, può comportare una ridotta funzionalità sia nella produzione di ormoni che di gameti (ovociti e spermatozoi).

Questo rischio è maggiore quanto più alta è la dose somministrata.

Nelle donne, il danno sulle ovaie è peggiore man mano che si va avanti con l'età.

La radioterapia che interessa la zona del cranio e quella total body, utilizzata per i trapianti di midollo osseo, sono anch'esse ad alto rischio per la fertilità.

Chirurgia:

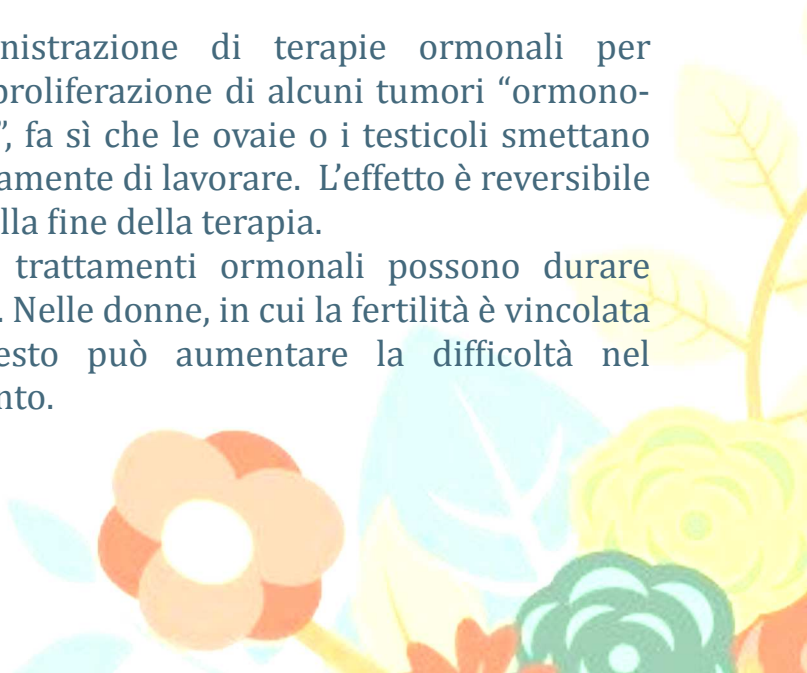
La necessità di asportare organi fondamentali per la riproduzione, quali le ovaie e l'utero, o i testicoli, compromette in modo irreversibile la possibilità di ottenere una gravidanza spontanea. Inoltre, la rimozione di entrambe le ovaie produce una repentina cessazione della produzione di ormoni, portando la donna in uno stato di menopausa precoce, con effetti a breve e a lungo termine.

In alcuni casi selezionati di tumori ginecologici, è possibile prendere in considerazione un approccio chirurgico che non precluda totalmente la fertilità, chiamato "fertility sparing".

Ormonoterapia:

La somministrazione di terapie ormonali per ridurre la proliferazione di alcuni tumori "ormono-dipendenti", fa sì che le ovaie o i testicoli smettano temporaneamente di lavorare. L'effetto è reversibile e termina alla fine della terapia.

Tuttavia, i trattamenti ormonali possono durare alcuni anni. Nelle donne, in cui la fertilità è vincolata all'età, questo può aumentare la difficoltà nel concepimento.





L'importanza di parlare di fertilità

Al momento della diagnosi di neoplasia, quando avviene la stadiazione completa del tumore e la programmazione degli interventi terapeutici più appropriati, in tutti i pazienti in età fertile è fondamentale consultare un **ginecologo esperto in medicina della riproduzione**.

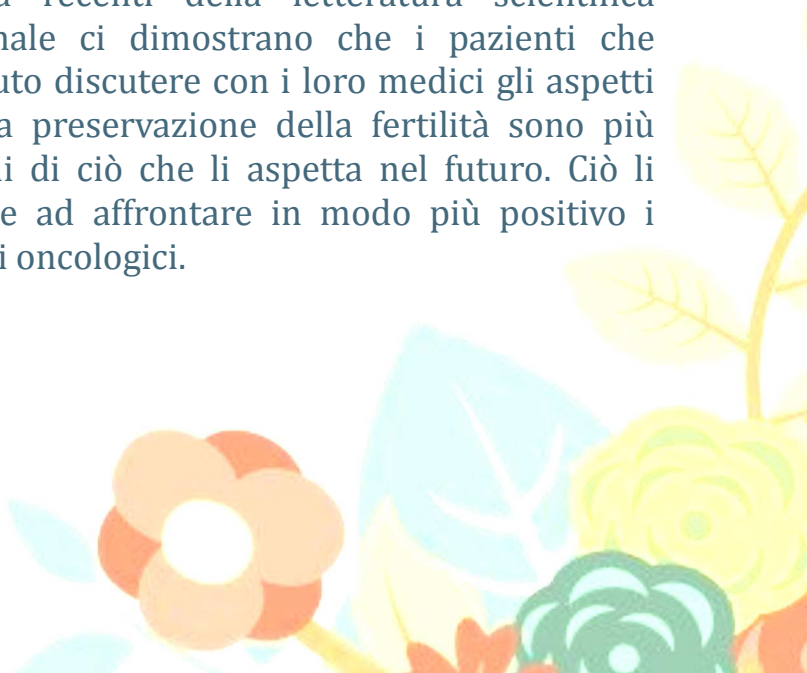


Il medico della riproduzione, in collaborazione con l'oncologo ed il chirurgo, ha la possibilità di spiegare al paziente i rischi correlati alle diverse tipologie di trattamento e proporre eventuali strategie per prevenire o limitare danni alla fertilità.

Tali azioni sono efficaci solo se intraprese prima di iniziare i trattamenti potenzialmente tossici sulle gonadi, perciò il ricorso **tempestivo** agli specialisti di riproduzione è fondamentale.

Secondo le più recenti linee guida internazionali e nazionali, l'approccio multidisciplinare al paziente oncologico deve prevedere anche un supporto psicologico fondamentale nel seguire i pazienti sia nelle scelte sia nell'affrontare l'iter terapeutico finalizzato alla preservazione della fertilità.

I dati più recenti della letteratura scientifica internazionale ci dimostrano che i pazienti che hanno potuto discutere con i loro medici gli aspetti relativi alla preservazione della fertilità sono più consapevoli di ciò che li aspetta nel futuro. Ciò li aiuta anche ad affrontare in modo più positivo i trattamenti oncologici.





La preservazione della fertilità nella donna

Le strategie di preservazione della fertilità femminile dipendono dall'età della donna, dalla riserva ovarica, dal tipo di trattamento anti-tumorale in programma, dall'istologia e lo stadio del tumore, dal tempo a disposizione prima dell'inizio delle terapie.

Crioconservazione degli ovociti:

Gli ovociti, i gameti femminili, sono normalmente contenuti nelle ovaie e costituiscono le cellule uovo che, una volta fecondate, possono originare una gravidanza.

La stimolazione ormonale ovarica consente di ottenere ovulazioni multiple, quindi lo sviluppo e maturazione di più ovociti in un unico momento.

Il trattamento ormonale può essere intrapreso in qualsiasi momento, senza necessità di attendere un ciclo mestruale ed ha una durata di circa 10 giorni.

Si completa con il recupero chirurgico degli ovociti mediante via transvaginale, immediatamente crioconservati in azoto liquido.

Gli ovociti possono rimanere in azoto liquido per molti anni ed utilizzati quando la donna sia guarita dal tumore e desideri avere una gravidanza, se questa non insorge spontaneamente.

Gli embrioni in questo caso vengono generati mediante tecniche di fecondazione in vitro, con buone probabilità di successo.

Questa tecnica può essere proposta a donne in età fertile che abbiano una buona riserva di ovociti.

Come funziona la crioconservazione di ovociti





Protezione ovarica con analoghi del GnRH:

L'attività dell'ovaio è regolata da ormoni prodotti da due ghiandole, l'ipotalamo e l'ipofisi. Alcuni farmaci che agiscono come l'ormone GnRH, prodotto dall'ipotalamo, sono in grado di "mettere a riposo" le ovaie, proteggendole almeno in parte dai danni provocati dalle terapie anti-tumorali.

Si tratta di una terapia supplementare alla preservazione ovocitaria, ma non sostitutiva.

I dati più recenti della letteratura scientifica evidenziano una ripresa dell'attività ormonale ovarica alla sospensione.

Mancano dati certi in merito alla ripresa della fertilità della donna, per cui è preferibile associare la preservazione ovocitaria con la somministrazione dei GnRh agonisti

Crioconservazione di embrioni:

Si tratta di una metodica vietata in Italia dalla legge n.40/2004.

Consiste nel prelevare ovociti, sottoporli a fecondazione in vitro con lo scopo di formare embrioni, i quali vengono successivamente crioconservati in azoto liquido.

Possono essere successivamente trasferiti in utero per ottenere la gravidanza.

Trasposizione ovarica:

Attraverso un intervento chirurgico è possibile spostare le ovaie dal loro sito naturale, per proteggerle da danni legati all'irradiazione della pelvi.





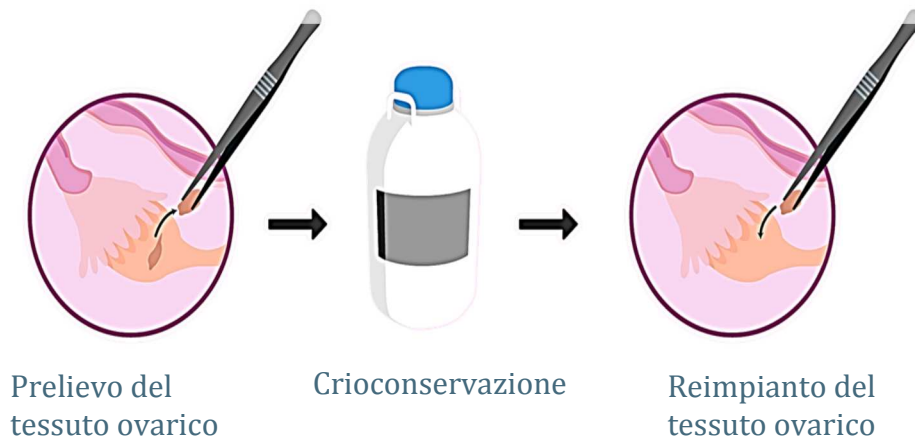
Crioconservazione del tessuto ovarico:

Consiste nell'asportazione chirurgica di una porzione o di tutto l'ovaio, che anche in questo caso viene crioconservato. A completamento del percorso di cura della patologia neoplastica, il tessuto ovarico viene reimpianto nella sede originaria per consentire la ripresa della sua attività ormonale.

In tutto il mondo ad oggi sono descritte circa 300 nascite insorte nelle pazienti sottoposte a questa procedura, quasi sempre insorte dopo tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita .

Si tratta di una metodica ad oggi considerata sperimentale ma molto promettente soprattutto perché consente la preservazione della fertilità in

Come funziona la crioconservazione di tessuto ovarico





La chirurgia fertility sparing per tumori ginecologici

Grazie ai continui progressi nel settore e alla collaborazione nella pratica clinica tra ginecologi oncologi, oncologi medici e la medicina della riproduzione, la prospettiva di vita delle giovani pazienti con diagnosi di neoplasia maligna ginecologica è drasticamente migliorata, non solo relativamente ai trattamenti della malattia ma anche e soprattutto in termini di qualità della vita, offrendo in alcuni casi la possibilità di non rinunciare al desiderio riproduttivo.

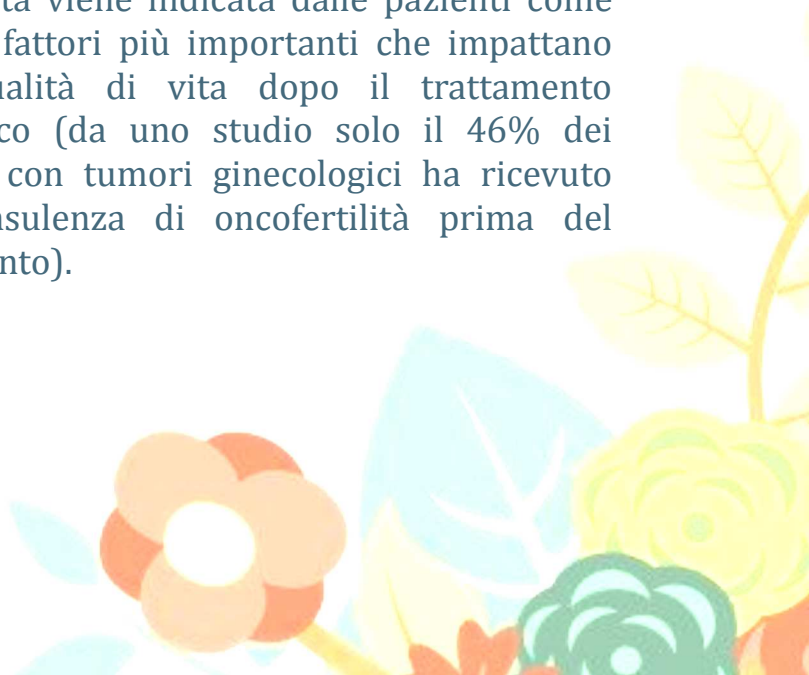
La Fertility Sparing Surgery (FSS) è una chirurgia riservata a donne di età inferiore ai 40 anni, fortemente motivate ad una gravidanza, con diagnosi di malattia oncologica ginecologica non avanzata.

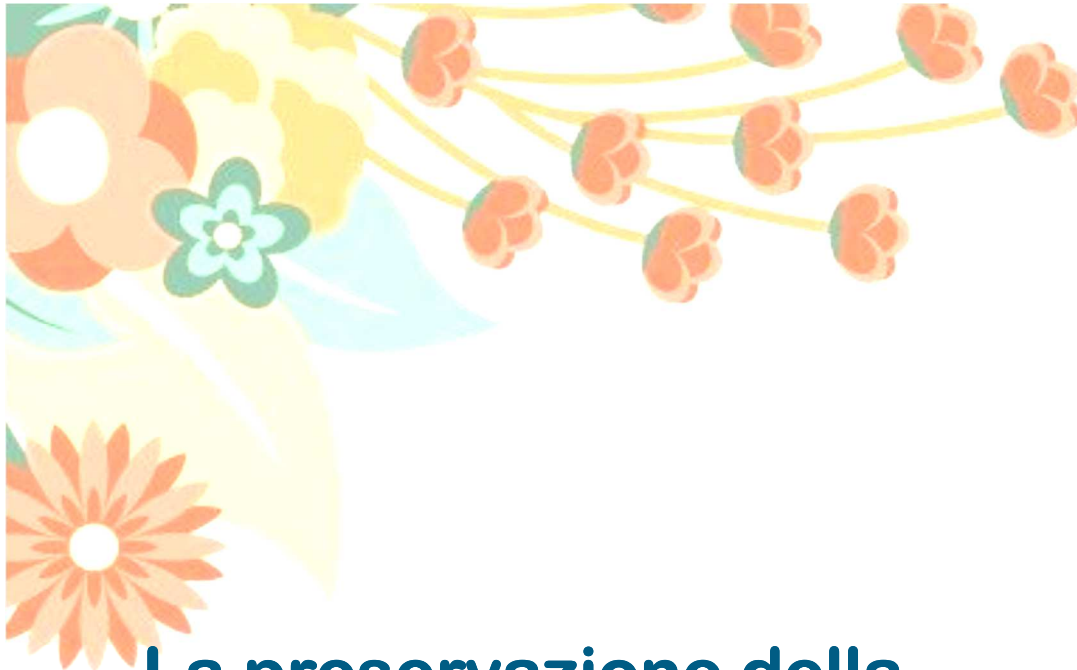
Le attuali evidenze scientifiche dimostrano che, nelle pazienti candidabili, accuratamente selezionate, la sopravvivenza in seguito a questo tipo di chirurgia è sovrapponibile a quella di pazienti sottoposte a trattamento chirurgico classico.

La chirurgia conservativa deve essere proposta a pazienti accuratamente selezionate, previa corretta stadiazione della patologia mediante tecniche di imaging (ecografia ginecologica, TC, RMN, eventuale PET) e valutazione da parte di un gruppo multidisciplinare (ginecologi oncologi, oncologi medici, anatomo-patologi ed il ginecologo esperto in oncofertilità) in centri di riferimento.

Le pazienti vanno inoltre informate sui possibili rischi ostetrici che possono insorgere in corso di gravidanza: in tal senso è importante un adeguato counselling preconcezionale con il ginecologo esperto di medicina perinatale.

La fertilità viene indicata dalle pazienti come uno dei fattori più importanti che impattano sulla qualità di vita dopo il trattamento oncologico (da uno studio solo il 46% dei pazienti con tumori ginecologici ha ricevuto una consulenza di oncofertilità prima del trattamento).





La preservazione della fertilità nell'uomo

La preservazione della fertilità nell'uomo è un procedimento consolidato da diverse decadi.

Crioconservazione del liquido seminale:

Gli spermatozoi sono i gameti maschili, che attraverso il processo di fertilizzazione degli ovociti concorrono a generare gli embrioni.

A seguito della produzione di un campione seminale, questo viene valutato microscopicamente ed opportunamente trattato in laboratorio.

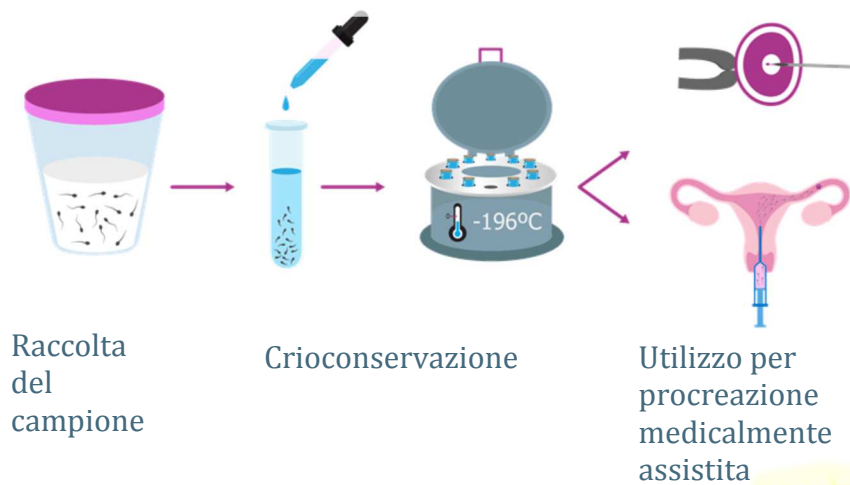
Successivamente viene frazionato in piccole parti e crioconservato in azoto liquido.

Può rimanere conservato per molti anni ed utilizzato per cercare una gravidanza attraverso tecniche di procreazione medicalmente assistita.

La qualità degli spermatozoi rimane inalterata anche dopo molti anni.

Essendo un procedimento rapido e privo di effetti collaterali, dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti che devono sottoporsi a trattamenti potenzialmente tossici per la fertilità

Come funziona la crioconservazione di liquido seminale





Essere genitori dopo il cancro

Il rischio di infertilità è condizionato da diversi fattori, quali età della donna al concepimento, l'effetto dannoso delle terapie anti-tumorali e la necessità di attendere un lasso di tempo dopo completamento dell'iter terapeutico, prima di poter considerare una paziente guarita dalla patologia oncologica



Ciò non significa che non sia possibile avere un bambino mediante concepimento spontaneo.

È fondamentale dopo le terapie farsi seguire regolarmente da un ginecologo, che possa valutare lo stato di fertilità della coppia e guidarla su procedimenti diagnostici e terapeutici più appropriati.

La **Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)** è l'insieme delle tecniche che prevedono la manipolazione dei gameti in laboratorio al fine di ottenere una gravidanza in coppie che soffrono di infertilità.





Inseminazione intra uterina

Prevede l'introduzione in utero degli spermatozoi del partner nel giorno dell'ovulazione.

Questi vengono adeguatamente preparati ed iniettati tramite un sottile catetere.

Può essere proposta in donne giovani, in cui l'alterazione ovarica sia minima, in cui l'anatomia del sistema riproduttivo sia conservata e il cui partner abbia una buona qualità del liquido seminale.

Fecondazione in vitro omologa

Dopo stimolazione farmacologica e monitoraggio della crescita follicolare vengono prelevati gli ovociti della donna in sala operatoria. L'incontro tra i gameti maschili e femminili avviene in laboratorio e porta allo sviluppo di embrioni, che vengono poi trasferiti in utero.

Può essere indicata in persone che hanno subito un danno moderato o grave sulla loro fertilità (riduzione del numero di ovociti nella donna, riduzione degli spermatozoi nell'uomo).

Anche i gameti crioconservati prima delle terapie possono essere utilizzati tramite questa tecnica per generare embrioni da trasferire in utero.

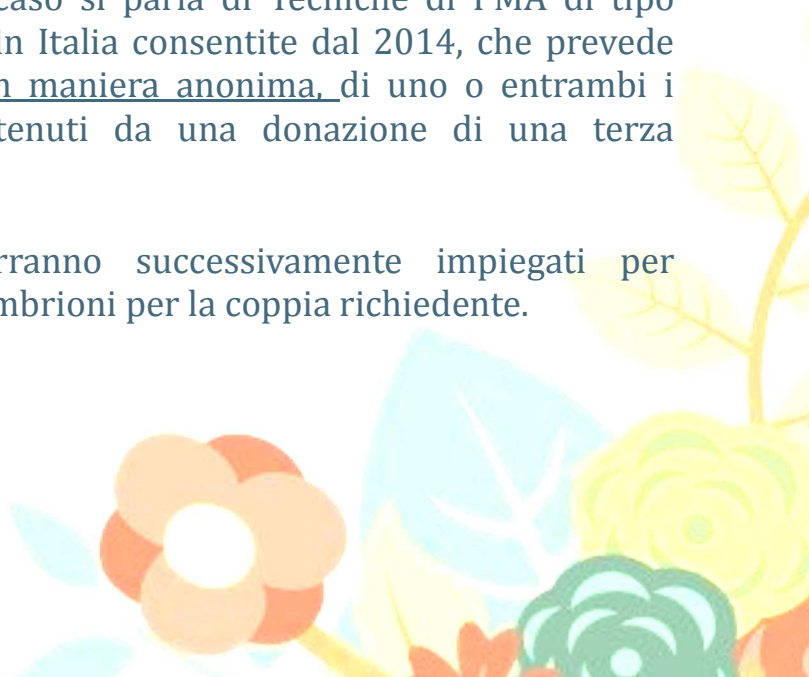
Donazione di gameti

Talvolta il danno sulla fertilità è molto severo, rendendo impossibile l'utilizzo di gameti del paziente per una procedura di procreazione medicalmente assistita.

In questi casi, si ha l'opportunità di ricorrere alla "donazione di gameti" (ovociti e/o spermatozoi).

In questo caso si parla di Tecniche di PMA di tipo eterologo, in Italia consentite dal 2014, che prevede l'utilizzo, in maniera anonima, di uno o entrambi i gameti, ottenuti da una donazione di una terza persona.

Questi verranno successivamente impiegati per generare embrioni per la coppia richiedente.



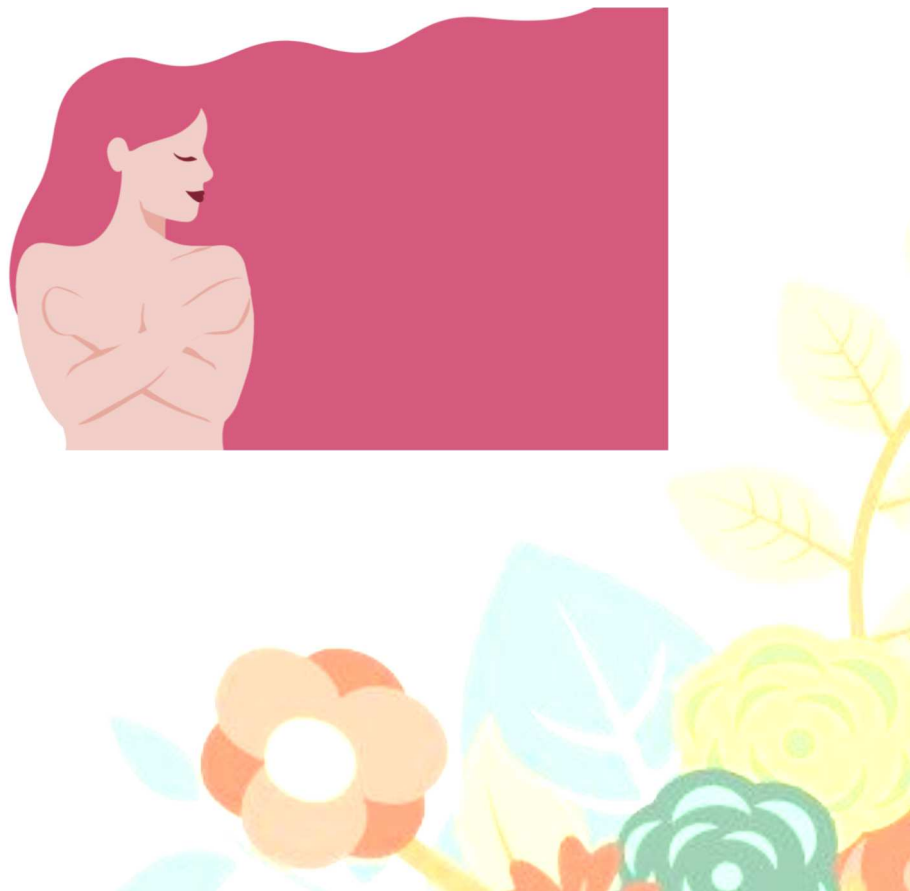


Gli effetti della gravidanza sul tumore

Sebbene molte donne siano spaventate dall'idea di avere una gravidanza dopo una diagnosi di tumore, gli studi scientifici hanno mostrato che questa non comporta un rischio per la salute della madre e non aumenta il tasso di **recidive di tumore**, se pianificata correttamente.

Le **tempistiche** in cui è reputato sicuro ricercare una gravidanza e la possibilità di sospendere temporaneamente alcuni farmaci di mantenimento devono essere concordate con l'oncologo.

La valutazione viene basata su molti fattori, quali il tipo di tumore, lo stadio, le terapie somministrate, l'età, le condizioni cliniche della paziente.





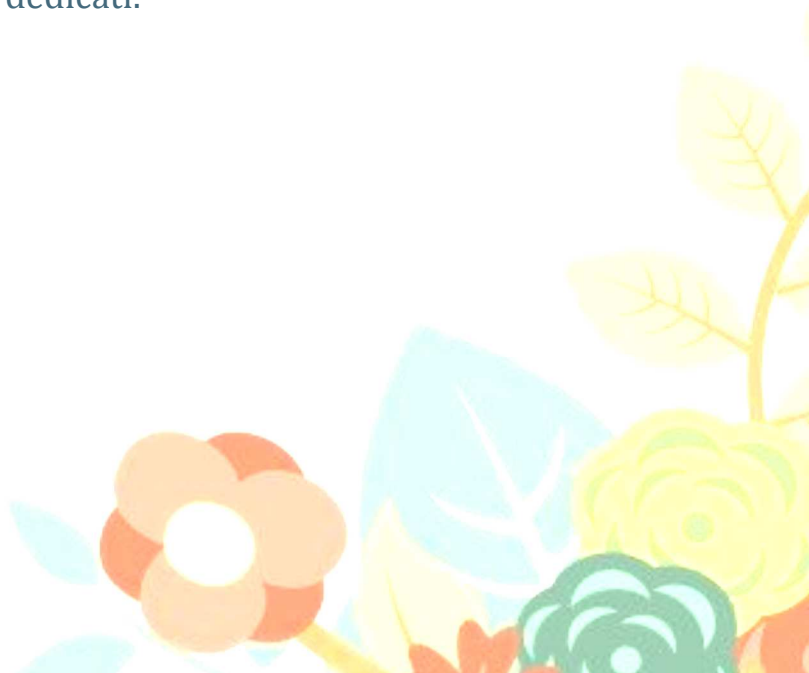
I rischi del tumore sulla gravidanza



Una delle preoccupazioni più frequenti delle future mamme è se il tumore o i trattamenti effettuati possano provocare alterazioni sul bambino.

Le terapie anti-neoplastiche non sembrano avere un impatto sul **rischio** di difetti genetici nel bambino. Tuttavia alcuni trattamenti, quali la radioterapia e la chirurgia, possono indurre anomalie nell'anatomia e nella funzione dell'utero, aumentando il rischio di complicanze ostetriche, quali parto prematuro, taglio cesareo, basso peso alla nascita.

Pertanto è fondamentale un accurato counselling multidisciplinare in epoca pre-concezionale ed una gestione clinica in gravidanza da affidare ad ambulatori dedicati.





Contatti

**SC R Fisiopatologia della Riproduzione Umana e
Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)
Direttore : Prof. Giuseppe Ricci**

**IRCCS Burlo Garofolo
Via dell'Istria 65/1- Trieste
Sito web: www.burlo.trieste.it
Segreteria: 040-3785-566/434
e-mail: servizio.pma@burlo.trieste.it**

In collaborazione con l'Ufficio Relazioni con il Pubblico e comunicazione. Le informazioni contenute sono prive di conflitti di interesse e non sostituiscono le indicazioni mediche. **Gli accessi all'IRCCS Burlo Garofolo posso essere soggetti a restrizioni in corso di emergenza sanitaria**

Rev. 0 del 15/04/2021