

SC R Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Procreazione Medicalmente Assistita(PMA)


Direttore : Prof. Giuseppe Ricci
IRCCS Burlo Garofolo
Via dell'Istria 65/1- Trieste


Segreteria: 040-3785-566/434

Sito web: www.burlo.trieste.it
e-mail: servizio.pma@burlo.trieste.it

Seguici su:

www.burlo.trieste.it

 @BurloGarofolo

 @BurloGarofolo

 IRCCS BURLO GAROFOLO

 IRCCS BURLO GAROFOLO

La preservazione della fertilità

A cura di:

Prof. Giuseppe Ricci

Dott.ssa Gabriella Zito

Dott. Leo Fischer Tamaro

Dott.ssa Kristina Skerk

Dott.ssa Annalisa Parisi

Dott.ssa Carolina Ferrandu

Dott. Davide Castelli

Indice

- 1. Una nuova vita dopo il tumore*
- 2. Le minacce per la fertilità in oncologia*
- 3. L'importanza di parlare di fertilità*
- 4. La preservazione della fertilità nella donna*
- 5. La chirurgia fertility sparing per tumori ginecologici*
- 6. La preservazione della fertilità nell'uomo*
- 7. Gli effetti della gravidanza sul tumore*
- 8. I rischi del tumore sulla gravidanza*

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, costituiscono anch'esse ad alto rischio per la fertilità.

❑ La terapia Chirurgica

- ✓ 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 "ormone-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, è fondamentale un adeguato counseling specialistico con il 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** è fondamentale.
- ✓ 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, aiutandoli a affrontare in modo più positivo i trattamenti oncologici

*La preservazione della fertilità
nella donna*

❑ Le strategie di preservazione della fertilità femminile dipendono da:

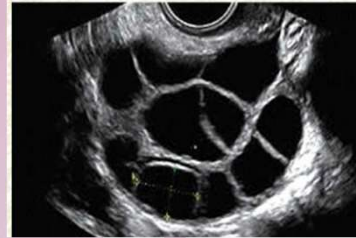
- età della donna
- riserva follicolare ovarica
- tipo di trattamento anti-tumorale in programma,
- istologia e lo stadio del tumore
- tempo a disposizione prima dell'inizio delle cure oncologiche



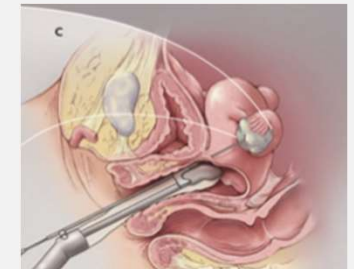
Crioconservazione degli ovociti

- ❑ Prevede una stimolazione ormonale finalizzata ad ottenere più ovulazioni nello stesso momento
- ❑ Secondo le più recenti evidenze scientifiche, il trattamento ormonale può essere intrapreso in qualsiasi momento, senza necessità di attendere la perdita mestruale ed ha una durata media di circa 9-12 giorni
- ❑ Si completa con il recupero chirurgico degli ovociti mediante via transvaginale, che immediatamente vengono 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.

La preservazione della fertilità nella donna



1. Stimolazione ovarica



2. Recupero chirurgico ovociti



3. Vitrificazione ovocitaria

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

La preservazione della fertilità nella donna

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.

La preservazione della fertilità nella donna

- ❑ Si tratta di una metodica ad oggi considerata sperimentale eseguita in pochi centri al mondo ed ancora in fase di perfezionamento al fine di ottimizzare i risultati dopo il reimpianto del tessuto ovarico.

Gli step della crioconservazione del tessuto ovarico

La preservazione della fertilità nella donna



*La chirurgia fertility sparing per
i tumori ginecologici*

❑ **La Fertility Sparing Surgery (FSS)** è una chirurgia riservata a donne di età < 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.

- ❑ Da proporre a pazienti accuratamente selezionate, previa corretta stadiazione 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 in corso di gravidanza: in tal senso è importante un adeguato *counselling* preconcezionale con il ginecologo esperto di medicina perinatale.

*La preservazione della
fertilità nell'uomo*

Crioconservazione del liquido seminale:

- ❑ Gli spermatozoi sono i gameti maschili, che attraverso il processo di fertilizzazione degli ovociti concorrono a generare gli embrioni.
- ❑ La conservazione seminale prevede, dopo recupero del campione, prevede inizialmente una valutazione microscopica e successivamente un opportuno trattato in laboratorio.
- ❑ In seguito 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.

La crioconservazione di liquido seminale



Gli effetti della gravidanza sul tumore

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

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.

