Fertilità femminile: come proteggerla dalle terapie oncologiche

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Introduzione

La maternità è una componente essenziale dell'identità sessuale femminile. La perdita della fertilità – secondaria a chirurgia oncologica, e/o a chemio o radioterapia (pelvica o total body) – lede profondamente il senso di femminilità e può indurre causare una perdita pressoché totale del desiderio sessuale («Che senso ha che io abbia rapporti se non posso più avere un figlio?»).

Nonostante ciò, le donne in età fertile trattate per tumore raramente ricevono informazioni dettagliate su:

- quanto le cure oncologiche possano ledere il loro potenziale riproduttivo;
- come preservare la fertilità prima di iniziare il trattamento oncologico.

Un'informazione appropriata è pertanto essenziale prima di iniziare la terapia.

L'importanza di un'informazione adeguata

Un'informazione completa e tempestiva su come proteggere la fertilità dalle cure oncologiche ha un impatto estremamente positivo sulla donna, per molteplici ragioni:

1) suggerisce concretamente come agire con la massima probabilità di protezione della fertilità ovarica;

2) chiarisce gli spazi reali di possibile successo procreativo futuro;

3) trasmette un sostanziale e potentissimo messaggio di speranza: «Se proteggono la mia fertilità, allora è vero che potrò guarire e avere un figlio, dopo»;

4) rassicura sul fatto che la gravidanza dopo un trattamento oncologico non sembra modificare la prognosi.

Le opzioni protettive attuali

Le attuali opzioni includono della fertilità includono:

- la crioconservazione dell'embrione;
- la crioconservazione di tessuto ovarico;
- il trattamento con analoghi del GnRH-α;
- la crioconservazione di ovociti maturi;
- la crioconservazione di ovociti immaturi dopo la maturazione in vitro.

I medici e gli operatori sanitari dovrebbero conoscerle bene per mettere la donna colpita dal tumore in condizione di fare la scelta ottimale, nonostante il dramma emotivo che sta vivendo. Dramma tanto più intenso e pervasivo quanto più la donna è giovane e quanto più sono irrealizzati i suoi principali obiettivi esistenziali: completare gli studi; formare una coppia stabile;

avere un figlio; realizzarsi professionalmente.
Vediamo ora in dettaglio le potenzialità e i limiti di queste opzioni.

Crioconservazione dell'embrione

Attualmente è l'approccio più efficace: l'embrione umano è infatti molto resistente ai possibili danni causati dalla crioconservazione. La percentuale di sopravvivenza dopo scongelamento varia dal 35 al 90% secondo i centri di riferimento, mentre la percentuale di impianto riuscito in utero è dell'8-30%. Se sono disponibili più embrioni, il tasso di gravidanza cumulativo può arrivare a superare il 60%. La percentuale di "bimbi in braccio", ossia di parti riusciti dopo l'embrio-transfer utilizzando embrioni crioconservati, è del 18-20%.
I limiti della metodica sono i seguenti:
- è necessario procedere alla fecondazione in vitro prima di iniziare i trattamenti oncologici;
- occorre un partner presente e disponibile a questa scelta;
- non è praticabile nelle bambine o nelle adolescenti.

Crioconservazione di tessuto ovarico

E' una modalità molto promettente di dare una chance realistica di protezione della fertilità alla donna affetta da cancro. La crioconservazione di "strisce" (strip) di corticale dell'ovaio è un metodo veloce, facile, poco costoso di salvare gli ovociti e ha già dato luogo alle prime gravidanze. Gli ovociti primordiali contenuti nei follicoli immaturi della corticale dell'ovaio sono molto più resistenti alla crioconservazione rispetto agli ovociti maturi, perché hanno un metabolismo relativamente inattivo. Gli altri vantaggi includono:
- la velocità di programmazione e realizzazione del prelievo;
- il tempo minimo di ricovero;
- la non necessità di stimolazione ormonale;
- il numero molto maggiore di follicoli e relativi ovociti salvati, con un potenziale nettamente maggiore di fertilità, tanto maggiore quanto più giovane è la donna: dati recentissimi (Hamish et Al, 2010) indicano infatti che le donne perdono quasi il 90% degli ovuli prima dei trent'anni, e il 97% prima dei quarant'anni;
- è inoltre l'unico metodo adatto anche alle bambine prepuberi e alle adolescenti che necessitino di chemioterapia o radioterapia total body o pelvica.
I pochi limiti della tecnica sono inerenti alla necessità di ottimizzare ulteriormente il numero di ovociti vitali ottenibili per la fecondazione.

Trattamento con analoghi del GnRH-α

L'obiettivo è tenere a riposo l'ovaio mediante la soppressione delle gonadotropine ipofisarie (GnRH-α sta per "gonadotropin-releasing hormone analogue-alfa"), così da ridurre la vulnerabilità ovocitaria ai chemioterapici. Ricerche preliminari suggeriscono che questo possa proteggere la fertilità.
I dati di Oktay et Al (2007) nelle donne con tumore alla mammella ER positivi hanno mostrato

una significativa capacità di questo trattamento nel ridurre l'amenorrea post-chemioterapia e l'esaurimento follicolare di cui è epifenomeno. Il trattamento può per indurre sintomi menopausali anche severi (per esempio, vampate di calore) per tutta la durata della terapia. L'esperienza è comunque preliminare e non consente pareri conclusivi.

Crioconservazione di ovociti maturi (dopo stimolazione con gonadotropine)

E' una tecnica più problematica rispetto alla crioconservazione dello sperma o dell'embrione. Il primo problema è la sensibilità dell'ovocita al congelamento che, insieme agli agenti crioprotettivi, può danneggiare il citoscheletro e aggravare la già alta incidenza di aneuploidia dell'embrione. L'esposizione agli agenti crioprotettivi aumenta inoltre la resistenza della zona pellucida e richiede l'iniezione di sperma intracitoplasmatica (ICSI), a titolo di precauzione. La fertilizzazione deve essere realizzata nelle prime 3-5 ore dopo lo scongelamento, quando l'ovocita è ancora fertile.

Con l'introduzione dell'ICSI e tecniche di congelamento più sofisticate, il tasso di gravidanze riuscite con bimbi in braccio è comunque del 2%, molto più bassa della percentuale di fecondazione in vitro (IVF) con ovociti freschi. D'altronde, la paziente oncologica in genere non riesce a fare più di una stimolazione per aumentare la maturazione ovocitaria, perché ogni ciclo richiede più settimane e la donna sente del pari l'urgenza di iniziare senza ritardi i trattamenti oncologici. Il successo del metodo dipende anche dal numero di ovociti congelati (se inferiore a 10, la probabilità di riuscita è minima).

Il centro di riferimento italiano per la crioconservazione degli ovociti è il **Centro di Infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita** dell'Università di Bologna, presso il Policlinico S.Orsola-Malpighi, diretto dalla dottoressa Eleonora Porcu.

Crioconservazione di ovociti immaturi dopo la maturazione in vitro (senza stimolazione con gonadotropine)

Gli ovociti vengono recuperati dopo stimolazione in vitro da aspirati follicolari o tessuto fresco, ma prima che sia comparso il follicolo dominante, durante la fase medio-follicolare di un normale ciclo mestruale.

La principale criticità della metodica è la scelta del tempo ottimale del prelievo. Il tasso di gravidanza in donne con ovaio policistico (e quindi con alto numero di follicoli che iniziano la maturazione spontanea) è intorno al 25-30%, ma con un elevata percentuale di aborti spontanei.

Conclusioni

L'eccellente crescita dei tassi di sopravvivenza in molti tipi di tumore rende imperativo sostanziare il concetto di qualità di vita con una maggiore attenzione alla protezione della fertilità. La condivisione con gli oncologi di queste conoscenze è il primo passo affinché la pianificazione della strategia terapeutica sia sempre più attenta non solo alla sopravvivenza, ma ad una vita che recuperi la sua pienezza, anche di piacere procreativo, se desiderato dalla donna e dalla coppia.

Bibliografia essenziale

Almog B, Azem F, Gordon D, Pauzner D, Amit A, Barkan G, Levin I.
Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation
Fertil Steril. 2012 Jul 2. [Epub ahead of print]

Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG et al.
Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue
Human Reprod. 10: 2266-2272; 2008

Andersen CY, Kristensen SG, Greve T, Schmidt KT.
Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients
Future Oncol. 2012 May; 8 (5): 595-608

Balthazar U, Deal AM, Fritz MA, Kondapalli LA, Kim JY, Mersereau JE.
The current fertility preservation consultation model: are we adequately informing cancer patients of their options?
Hum Reprod. 2012 Aug; 27 (8): 2413-9

Blumenfeld Z.
How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries
Oncologist 12: 1044-1054; 2007

Chian RC, Buckett WM, Tulandi T and Tan SL.
Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from unstimulated women withpolycystic ovarian syndrome
Hum Reprod 15: 165-170; 2000

Dittrich R, Mueller A, Maltaris T, et al.
Hormonal and histologic findings in human cryopreserved ovarian autografts
Fertil Steril. 91: 1503-6; 2009

Gosden RG.
Prospects for oocyte banking and in vitro maturation
J Natl Cancer Inst Monogr 34: 60-63; 2005

Graziottin A.
Sexual function in women with gynaecologic cancer. A review
Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics, 2: 61-68; 2001

Graziottin A. Dennerstein L. Alexander J.L. et al.

Classification, etiology, and key issues in female sexual disorders
In: Porst H. Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006, p. 305-314

Graziottin A. Rovei V.
Sexuality after breast cancer
In: Incrocci L. (Guest Ed.), Cancer and sexual function, European Journal of Sexual Health, 16, 292-298; 2007

Hamish W, Wallace B, Kelsey TW.
Human ovarian reserve from conception to the menopause
PlosOne 5 (1), 2010

ISFP Practice Committee e Al.
Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer
J Assist Reprod Genet. 2012 Jun; 29 (6): 465-8

King JW, Davies MC, Roche N, Abraham JM, Jones AL.
Fertility Preservation in Women Undergoing Treatment for Breast Cancer in the U.K.: A Questionnaire Study
Oncologist. 2012 Jun 15. [Epub ahead of print]

Lee S, Oktay K.
Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer?
Fertil Steril. 2012 Jul 6. [Epub ahead of print]

Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R.
Fertility preservation for young female cancer patients. Review
In Vivo. 23: 123-30; 2009

Martin JR, Patrizio P.
Options for fertility preservation in pediatric populations undergoing cancer chemotherapy
Pediatr Endocrinol Rev. 6: 306-14; 2009

Niemasik EE, Letourneau J, Dohan D, Katz A, Melisko M, Rugo H, Rosen M.
Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: a qualitative study of female California cancer survivors
J Cancer Surviv. 2012 Jul 3. [Epub ahead of print]

Oktay K, Sonmezer M, Oktem O et al.
Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury

Oncologist 12: 1055-1066; 2007

Peddie V, Porter M, Barbour R, Culligan D, Macdonald G, King D, Horn J, Bhattacharya S.
Factors affecting decision making about fertility preservation after cancer diagnosis: a qualitative study
BJOG. 2012 Aug; 119 (9): 1049-1057

Porcu E, Bazzocchi A, Notarangelo L, Paradisi R, Landolfo C, Venturoli S.
Human oocyte cryopreservation in infertility and oncology
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008 Dec; 15 (6): 529-35

Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Fratto R, Giunchi S, Venturoli S.
Oocyte cryopreservation in oncological patients
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Apr 5; 113 Suppl 1: S14-6

Porcu E, Venturoli S.
Progress with oocyte cryopreservation
Curr Opin Obstet Gynecol. 2006 Jun; 18 (3): 273-9

Seli E. and Tangir J.
Fertility preservation options for female patients with malignancies
Curr Opin Obstet Gynecol. 173: 299-308; 2005

Sonmezer M, Shamonki MI and Oktay K.
Ovarian tissue cryopreservation: benefits and risks
Cell Tissue Res 322: 125-132; 2005