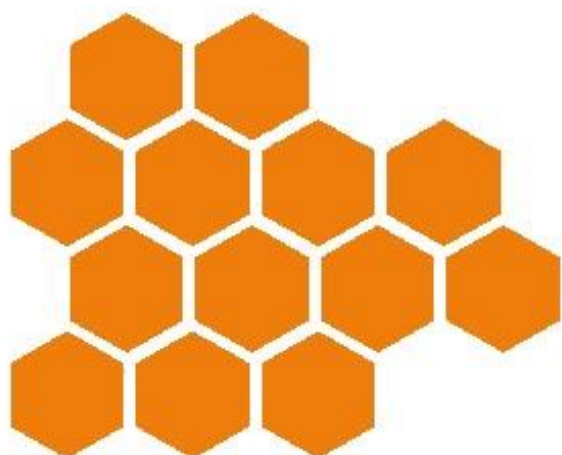


PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Informazioni per i pazienti

A cura di: *Matteo Lambertini*

1 luglio 2015



Gruppo di lavoro Linea Guida AIOM 2014
“PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI”

Coordinatore: *Lucia Del Mastro*

Oncologia Medica - A.O.U. San Martino-IST - Genova

Segretario scientifico: *Matteo Lambertini*

Oncologia Medica - A.O.U. San Martino-IST - Genova

Estensori:

Paola Anserini

Clinica Ostetrica e Ginecologica - IRCCS AOU San Martino-IST - Genova

Fedro Alessandro Peccatori

Dipartimento di Medicina - Istituto Oncologico Europeo - Milano

Maurizio Tomirotti

Oncologia Medica - Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

Mario Valenzano Menada

Ginecologia e Ostetricia - A.O.U. San Martino-IST - Genova

Revisori:

AIOM: *Saverio Cinieri*

SIGO: *Giuseppe De Placido, Cristofaro De Stefano*

SIA: *Giancarlo Morrone, Giuseppina Peluso*

SIOG: *Paolo Scollo*

Indice

Introduzione	4
Genitorialità dopo tumore	5
Rischio di infertilità correlato ai trattamenti antitumorali.....	7
Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo	9
Tecniche di preservazione della fertilità nelle donne	10
1) Soppressione ovarica con analogo LH-RH.....	10
2) Criopreservazione degli ovociti.....	11
3) Criopreservazione embrionaria	11
4) Crioconservazione del tessuto ovarico	12
5) Trasposizione ovarica (ooforopessi)	12
6) Chirurgia ginecologica conservativa	13
Informazioni utili	14
Bibliografia.....	15

Introduzione

In Italia, nel 2014, si stima siano stati diagnosticati 365.500 nuovi casi di tumore maligno, di cui il 10% in pazienti con età inferiore ai 50 anni. Negli uomini i tumori più frequenti in questa fascia di età sono testicolo, melanoma, linfoma non Hodgkin, colon-retto e tiroide, mentre nelle donne mammella, tiroide, melanoma, colon-retto e cervice¹. Il numero di persone che si ammala di cancro è in continuo aumento ma grazie ai programmi di prevenzione, alla diagnosi precoce e ai passi in avanti nel trattamento di questa patologia, un numero sempre maggiore di persone guariscono o comunque convivono a lungo con la malattia. Per questo motivo, gli aspetti connessi con gli effetti a lungo termine delle terapie antitumorali e il mantenimento di una adeguata qualità di vita di chi si ammala di cancro stanno acquisendo una importanza sempre maggiore.

Sia i trattamenti medici sistemici (cioè i trattamenti che funzionano in tutto il corpo essendo trasportati attraverso il sangue, come la chemioterapia, l'immunoterapia e l'ormonoterapia) sia le terapie locali (cioè i trattamenti che funzionano solo nell'area corporea in cui sono effettuati, come la radioterapia e la chirurgia) possono essere causa d'infertilità, definitiva o temporanea, per un danno diretto o indiretto sul funzionamento degli organi riproduttivi.

Secondo l'organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) una coppia è da considerarsi infertile quando non riesce a concepire un figlio dopo un anno o più di rapporti sessuali non protetti.

La possibile comparsa d'infertilità dovuta ai trattamenti antitumorali e il disagio psico-sociale ad essa legato sono temi di importanza crescente, non solo in considerazione del miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici, ma anche a causa dello spostamento in avanti dell'età alla prima gravidanza nei paesi occidentali². In Italia la percentuale di gravidanze registrate in donne oltre i 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996 ed è stato stimato che sarà pari al 25% nel 2025³.

Come suggerito dalle principali società scientifiche internazionali (Società Americana di Oncologia Clinica [ASCO] e Società Europea di Oncologia Medica [ESMO])^{4,5} e nazionali (Associazione Italiana di Oncologia Medica [AIOM])⁶, è importante che tutti i pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva vengano adeguatamente informati sui possibili effetti collaterali dei trattamenti antitumorali compreso il rischio di riduzione/perdita della fertilità (cioè della loro capacità di avere figli in futuro) e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per limitare tale rischio. In virtù del continuo progresso in questo settore, l'obiettivo del trattamento dei pazienti oncologici oggi non è solo la loro guarigione, ma anche il mantenimento dei loro obiettivi futuri compresi quelli di una progettualità familiare.

Genitorialità dopo tumore

Nella popolazione sana, la probabilità mensile di concepire un figlio risulta approssimativamente intorno al 30%, ma si riduce al 20% dopo i 35 anni e al 10% dopo i 40 anni; in particolare, la fertilità diminuisce con l'età soprattutto nella donna. Nell'uomo, le caratteristiche del liquido seminale si riducono sensibilmente dopo i 35 anni ma la fertilità rimane sostanzialmente invariata fino ai 50 anni circa; al contrario, nella donna, dopo i 40 anni la fertilità si riduce drasticamente. Queste informazioni sono rilevanti nel counseling dei pazienti oncologici, dal momento che alcuni trattamenti antitumorali, come per esempio la terapia antiormonale per le donne con tumore mammario endocrino-sensibile, possono ridurre le possibilità riproduttive della coppia più per la necessità di essere effettuati per molti anni (durante i quali la gravidanza è controindicata) con conseguente posticipo della gravidanza in un'età della donna di minor fertilità, che per un possibile danno diretto sugli organi riproduttivi.

È dimostrato che poter pensare alla nascita di un figlio, una volta superati la malattia e i trattamenti, ha un effetto positivo sull'equilibrio emotivo del paziente e diventa un modo per riprendere i propri progetti di vita. Per questo motivo, i curanti, di fronte a un giovane paziente che si ammala in età fertile, dovrebbero valutare attentamente i possibili effetti dannosi dei trattamenti proposti, il desiderio futuro di genitorialità e la presenza o meno di figli. Ancora più complesso risulta il tema della fertilità nel caso delle bambine in età pre-pubere dal momento che si trovano in un momento della vita in cui la futura genitorialità è una prospettiva molto lontana nel tempo, mentre i loro genitori devono avallare le possibili scelte terapeutiche mentre sono più angosciati per la sopravvivenza della figlia e concentrati sulla risoluzione della problematica oncologica. Tuttavia, è importante sottolineare che diventare genitori dopo il cancro è possibile e non sembra avere conseguenze negative né per la salute dei genitori né per quella della prole.

In particolare, per quanto riguarda i giovani pazienti maschi, in assenza di una sindrome neoplastica ereditaria (cioè di un tumore causato dalla presenza di un gene alterato sin dalla nascita perché ereditato dai propri genitori), non esiste alcuna evidenza scientifica che una precedente storia di cancro aumenti il tasso di malformazioni o di cancro nella loro prole^{7, 8}. Tuttavia, allo stato attuale, i pazienti di sesso maschile dovrebbero essere informati che non è possibile escludere un modesto aumento del rischio di danno genetico nel seme crioconservato dopo la diagnosi di cancro o all'inizio delle terapie antitumorali.

Nelle giovani donne precedentemente sottoposte a trattamenti antitumorali, due sono le preoccupazioni principali nei confronti di una possibile gravidanza, preoccupazioni spesso condivise anche dai medici curanti: i possibili effetti nocivi dei pregressi trattamenti sulla gravidanza stessa e sullo sviluppo del bambino, e le conseguenze che la gravidanza può avere sulla paziente stessa in termini di ripresa della malattia neoplastica, in particolare se si tratta di neoplasie endocrino-sensibili.

Riguardo al primo punto, i pochi dati disponibili non dimostrano un aumento del rischio di difetti genetici o di altro tipo nei nati da donne precedentemente sottoposte a terapie antineoplastiche^{9, 10}. Il tasso di aborto sembra relativamente più alto rispetto a quello della popolazione non trattata: per questo motivo è consigliabile un monitoraggio più attento della gravidanza in donne precedentemente trattate rispetto a quanto si faccia nella popolazione generale, anche per un'augmentata incidenza di complicazioni da parto, tagli cesarei, nascite pre-termine o neonati con un basso peso alla nascita^{11, 12}.

Per quanto riguarda il secondo punto, in passato si riteneva che la gravidanza potesse avere un effetto sfavorevole sulla prognosi delle donne con pregresso tumore mammario, soprattutto se quest'ultimo era ormono-sensibile (cioè tumori in cui le cellule malate possiedono delle proteine normalmente presenti anche nella ghiandola mammaria sana, i recettori per gli estrogeni e/o il progesterone; in età pre-menopausale più della metà dei tumori mammari esprime i recettori ormonali). In realtà i dati clinici attualmente disponibili non hanno confermato tale ipotesi: oggi è noto che le donne che hanno avuto una gravidanza dopo la diagnosi di tumore mammario non hanno una prognosi peggiore rispetto alle donne che non l'hanno avuta^{13, 14}. È quindi da ritenersi definitivamente caduta la storica controindicazione alla gravidanza nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario, sebbene non si conosca ancora l'intervallo di tempo ideale tra il termine dei trattamenti antitumorali e il concepimento. È consuetudine diffusa suggerire di attendere almeno due anni, anche se è più ragionevole, nella pratica clinica, tener conto della possibilità di suggerire tempi diversi di attesa, in rapporto alla prognosi della malattia e all'età della paziente. Per quanto riguarda le giovani pazienti con carcinoma mammario ormono-sensibile, la necessità del trattamento ormonale "adiuvante-precauzionale" per una durata di 5-10 anni con conseguente invecchiamento naturale delle donne stesse, può compromettere definitivamente la loro possibilità di avere figli. Per questo sottogruppo di donne, è stato recentemente iniziato uno studio internazionale ("POSITIVE study"), disponibile anche in alcuni centri italiani, avente come obiettivo quello di valutare la sicurezza di una interruzione momentanea della terapia ormonale per permettere il concepimento¹⁵. L'interruzione della terapia ormonale per permettere il concepimento non è una procedura raccomandabile al di fuori del suddetto studio clinico.

Se la gravidanza non si realizza per vie naturali, e se prima di iniziare i trattamenti la donna o l'uomo hanno deciso di congelare i propri ovociti o il proprio seme rispettivamente, si può ricorrere alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). Le tecniche di PMA sono tutte quelle metodiche che cercano di ottenere una gravidanza attraverso la manipolazione extracorporea dei gameti (cioè ovociti nella donna e spermatozoi nell'uomo). Le principali tra queste tecniche sono: inseminazione intrauterina (IUI), fecondazione in vitro con trasferimento dell'embrione in utero (FIVET) e inseminazione intracitoplasmatica di ovocita e trasferimento di embrioni in utero (ICSI).

Nonostante non sussistano reali controindicazioni, la quota di pazienti che ha almeno una gravidanza a termine dopo la diagnosi di tumore è tuttora molto bassa. In questo campo molto delicato, è necessaria una corretta comunicazione, fra l'oncologo, il paziente e il medico specialista in riproduzione umana per definire una corretta programmazione della gravidanza che tenga conto del rischio che la malattia oncologica si possa ripresentare e della prognosi oncologica.

Rischio di infertilità correlato ai trattamenti antitumorali

La probabilità che i trattamenti anti-tumorali compromettano la capacità riproduttiva dipende da più fattori: tipo di tumore e prognosi, età del paziente, trattamento o trattamenti anti-tumorali utilizzati e presenza di altre patologie in grado di danneggiare la fertilità.

Nell'uomo, gli effetti determinati dai trattamenti anti-tumorali si traducono nella compromissione del numero di spermatozoi nell'eiaculato, della loro motilità e morfologia, e dell'integrità del loro DNA¹⁶.

Nelle donne, la fertilità può essere compromessa da qualsiasi trattamento che riduca il numero degli ovociti, che colpisca l'equilibrio ormonale o che interferisca con il funzionamento degli organi riproduttivi (cioè di ovaie, tube, utero o cervice). È importante sottolineare come nella donna la fertilità può essere compromessa anche in presenza di una attività mestruale ciclica regolare; viceversa l'assenza del ciclo mestruale non necessariamente indica la mancanza dell'ovulazione¹⁶.

La chirurgia può causare direttamente un danno anatomico agli organi riproduttivi o causare una compromissione del loro funzionamento con conseguente infertilità. Per esempio nell'uomo, un danno anatomico degli organi riproduttivi (per esempio dei nervi che controllano la funzione degli organi riproduttivi) può causare eiaculazione retrograda o mancata eiaculazione con conseguente infertilità maschile¹⁶. Nelle donne, l'asportazione dell'utero, delle tube o di un solo ovaio, può compromettere il concepimento naturale e il successo della gravidanza anche in presenza di funzione ovarica conservata e richiedere l'ausilio di tecniche di PMA¹⁶.

Predire quale sia l'effetto del singolo trattamento chemioterapico sulla fertilità del singolo paziente comporta ampie aree di incertezza dovute a una elevata variabilità individuale⁹.

Gli organi riproduttivi dell'uomo adulto sono più sensibili al danno da chemioterapia rispetto all'epoca prepuberale: in caso di danno, la possibilità di una ripresa dell'attività gonadica aumenta con il tempo intercorso dalla fine del trattamento^{9,17}. In ambito femminile, sono le pazienti con età superiore a 35-40 anni ad essere le più suscettibili: le ovaie di pazienti più giovani, infatti, possono sopportare dosi maggiori di farmaci chemioterapici^{18,19}.

In entrambi i sessi, tra gli agenti chemioterapici utilizzabili, il maggior rischio è associato agli agenti alchilanti (in particolare: ciclofosfamide, ifosfamide, nitrosouree, clorambucil, melfalan, busulfan, procarbazine, carmustina, lomustina)^{9,20,21}, così come all'uso di carboplatino e cisplatino²². Al contrario, un basso rischio è associato a metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomicina.

Per quanto riguarda la terapia endocrina adiuvante utilizzata per il trattamento del carcinoma mammario endocrino-sensibile, il tamoxifene comporta un rischio di menopausa precoce basso e correlato all'età: se usato da solo e in donne sotto i 45 anni il rischio è molto basso mentre aumenta leggermente se usato dopo la chemioterapia e in donne meno giovani²³. Gli analoghi LH-RH determinano una condizione di "menopausa farmacologica" per definizione transitoria. Tuttavia la reversibilità dipende fortemente dall'età della paziente: la ripresa del flusso mestruale è attesa nel 90% delle pazienti di età inferiore a 40, rispetto al 70% delle pazienti di età superiore^{24,25}.

La radioterapia in zona pelvica produce un danno agli organi genitali (cioè testicolo e ovaie) in misura proporzionale al dosaggio di radiazione ricevuto, con conseguente sterilità temporanea o permanente¹⁶. Con le moderne tecniche radioterapiche è possibile ridurre al minimo l'irradiazione agli organi genitali quando è necessario un trattamento radiante pelvico¹⁶. Anche la radioterapia per il trattamento di un tumore cerebrale può compromettere la fertilità in quanto influisce sulla secrezione degli ormoni prodotti dall'ipotalamo e dall'ipofisi (cioè due ghiandole presenti all'interno del cervello) che sono fondamentali per il corretto funzionamento degli organi riproduttivi.

Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo

Negli uomini l'aspetto della preservazione della fertilità viene più facilmente trattato rispetto alle donne al momento della pianificazione del trattamento, per la maggiore semplicità, rapidità e sicurezza del processo di raccolta e conservazione dei gameti maschili.

La crioconservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità nei giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali: se adeguatamente programmata, non richiede tempi lunghi e dovrebbe essere offerta a tutti gli uomini prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici⁴⁻⁶. La crioconservazione del seme ha lo scopo di mantenere in vita i gameti maschili per un tempo indefinito esponendoli a -196°C in azoto liquido. Il deposito del seme deve essere eseguito sempre prima di iniziare qualunque terapia anti-tumorale (per esempio la chemioterapia o la radioterapia) che possa interferire con la produzione degli spermatozoi e con l'integrità del loro DNA.

Il seme per la crioconservazione viene generalmente raccolto con masturbazione. Il numero di raccolte necessarie per garantire un adeguato stoccaggio dipende dalla qualità del liquido seminale ma è opportuno prevedere più raccolte, pertanto l'avvio dei pazienti alla banca del seme deve essere tempestivo. Dal momento che non si può escludere che i virus dell'epatite B e C, l'HIV e il citomegalovirus si possano trasmettere attraverso l'azoto liquido in cui vengono conservati i campioni seminali, i pazienti devono effettuare queste analisi virologiche per escludere la presenza di tali virus. Quando un paziente viene inviato alla Banca del Seme, l'oncologo dovrebbe richiedere l'esecuzione di questi esami o consegnare ai pazienti copia dei risultati, se già disponibili. Per effettuare la crioconservazione del seme è opportuno osservare un periodo di astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni.

La crioconservazione del seme offre alla coppia la possibilità di accedere alle tecniche di PMA, e rappresenta per il paziente ancora giovane non solo la speranza di una futura paternità, ma anche un sostegno psicologico per affrontare le varie fasi del trattamento della malattia. È pertanto imperativo informare il paziente di queste possibilità nel caso in cui la sua capacità fecondante possa essere compromessa dalle terapie antitumorali. L'efficacia della crioconservazione di spermatozoi come strategia per preservare la fertilità nei pazienti oncologici è stata dimostrata da molti lavori: con la moderna tecnica ICSI i tassi di successo variano dal 20 al 50% per ciclo⁶.

Tecniche di preservazione della fertilità nelle donne

La scelta tra le possibili strategie di preservazione della fertilità nelle giovani donne che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali dipende da diversi fattori: età e riserva ovarica (cioè quantità di follicoli e ovociti presenti nelle ovaie) della paziente, tipo di trattamento antitumorale programmato, diagnosi, presenza o meno di un partner, tempo a disposizione prima di iniziare il trattamento antitumorale e possibilità che la neoplasia abbia metastatizzato alle ovaie¹⁶.

Le principali tecniche di preservazione della fertilità, standard e sperimentali, nelle giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali sono rappresentate da: soppressione ovarica con analogo LH-RH, criopreservazione di ovociti o embrioni (con o senza stimolazione ormonale), criopreservazione di tessuto ovarico, trasposizione ovarica e chirurgia conservativa.

Tra le tecniche di crioconservazione, a oggi, l'unica che abbia dimostrato risultati affidabili e quindi considerata tecnica standard dalle principali linee guida internazionali e nazionali, oltre alla crioconservazione degli embrioni vietata in Italia dalla legge 40/2004, è la crioconservazione di ovociti maturi⁴⁻⁶.

Diversamente da quanto succede nell'uomo, nella donna l'utilizzo di alcune di queste tecniche è associato a un ritardo nell'inizio dei trattamenti antitumorali: da qui l'importanza di avviare le pazienti il più precocemente possibile agli esperti in questo campo.

1) Soppressione ovarica con analogo LH-RH

La funzione ovarica può essere preservata mettendo "a riposo" le ovaie, prima e durante la chemioterapia, attraverso la somministrazione di sostanze che ne bloccano l'attività: gli analoghi LH-RH. "Addormentando" le ovaie durante la chemioterapia si riducono così gli effetti tossici del trattamento stesso.

È importante sottolineare come questa tecnica, a differenza della criopreservazione embrionaria e ovocitaria, permetta di preservare non solo la fertilità ma l'intera funzione ovarica con una maggiore probabilità di ripresa del ciclo mestruale dopo il trattamento chemioterapico stesso. Questa strategia può essere effettuata anche in associazione alle tecniche di criopreservazione, aumentando così le probabilità di una futura gravidanza al termine dei trattamenti.

Ad oggi, un problema non ancora risolto è la mancanza di rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale di tale trattamento del costo di circa 1000 euro per i 6 mesi di terapia, dal momento che l'efficacia della tecnica è ancora considerata in discussione dalle principali linee guida internazionali^{4, 5}.

2) Criopreservazione degli ovociti

Questa tecnica rappresenta un'importante strategia di preservazione della fertilità soprattutto nei casi, come l'Italia, in cui la criopreservazione degli embrioni non è possibile per motivi legali o etico-religiosi⁴⁻⁶. Tuttavia, è indicata solo per le pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2-3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente (8-15) di ovociti.

La metodica prevede una fase di stimolazione ormonale farmacologica della durata di circa 9-15 giorni seguita dal prelievo degli ovociti sotto guida ecografica attraverso una procedura invasiva della durata di circa 10 minuti che in Italia viene eseguita in regime di day surgery in anestesia generale o locale; successivamente, la tecnica prevede la valutazione, selezione e crioconservazione degli ovociti raccolti.

Da notare che esistono ancora oggi alcune perplessità circa l'applicazione di strategie che prevedono una stimolazione ovarica nelle donne con tumori mammari ormono-responsivi per due motivi principali: 1) la necessità di rinviare l'inizio della chemioterapia di 2-3 settimane, poiché la stimolazione ormonale deve durare almeno due settimane; 2) l'eventuale rischio sull'evoluzione della malattia, legato agli elevati livelli di estrogeni (cioè gli ormoni femminili) a cui vengono esposte le donne nella fase di stimolazione ovarica.

Per evitare il ritardo nell'inizio del trattamento chemioterapico e ridurre al minimo o eliminare la necessità della fase di stimolazione, si stanno sviluppando delle tecniche di crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro. Queste tecniche sono da considerare ad oggi ancora come sperimentali, e hanno tassi di successo inferiori a quelli ottenuti con gli ovociti raccolti con la tecnica standard (quindi con la stimolazione ormonale seguita dalla raccolta e quindi crioconservazione degli ovociti)⁴⁻⁶.

Per quanto riguarda i tassi di successo della procedura, la percentuale di gravidanze per trasferimento embrionario è intorno al 23-29%^{26, 27}. Questo dato deriva principalmente dall'applicazione della tecnica in donne sane ma infertili, mentre sono molto pochi i dati relativi al successo di questa metodica nelle pazienti oncologiche.

3) Criopreservazione embrionaria

È una tecnica dalla procedura e dalle indicazioni simili alla criopreservazione ovocitaria, con la differenza che in questo caso gli ovociti recuperati vengono inseminati immediatamente e quindi si congelano gli embrioni che ne derivano invece che gli ovociti. Pertanto è necessaria la disponibilità di un partner o di un donatore al momento dell'applicazione di questa metodica.

In Italia, comunque, la produzione di embrioni da crioconservare è vietata dalla Legge 40 del 2004.

4) Crioconservazione del tessuto ovarico

È una tecnica interessante, ma da considerare ancora sperimentale, che offre importanti prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva sia più in generale la funzionalità ovarica. Rispetto alla crioconservazione ovocitaria ed embrionaria, ha i vantaggi di non richiedere né un partner/donatore, né una stimolazione ormonale, né la maturità sessuale della paziente. Può quindi essere effettuata anche su pazienti prepuberi, e in qualsiasi momento del ciclo mestruale per le pazienti in età fertile, permettendo quindi di non ritardare l'inizio del trattamento chemioterapico.

La procedura prevede un intervento chirurgico laparoscopico (cioè intervento chirurgico effettuato attraverso l'uso di piccole telecamere che vengono inserite in addome attraverso piccole incisioni sulla parete addominale) per prelevare dei frammenti di tessuto ovarico che verrà poi crioconservato e potrà essere poi reimpiantato (con un intervento molto simile al precedente) quando la paziente desidera avere una gravidanza al termine dei trattamenti antitumorali.

In quanto sperimentale, questa tecnica può essere attuata solo in centri con adeguate competenze che si avvalgono di protocolli clinici largamente condivisi⁴⁻⁶.

5) Trasposizione ovarica (ooforopessi)

La trasposizione ovarica (definita anche ooforopessi) è una tecnica che permette di ridurre la dose di radiazioni che raggiunge l'ovaio per neoplasie a sede pelvica che richiedono un trattamento radiante. I principali tumori che richiedono la trasposizione ovarica nelle pazienti adulte sono il tumore della cervice e del retto.

La tecnica consiste nello spostare chirurgicamente le ovaie il più lontano possibile dal campo di irradiazione e può essere offerta alle pazienti che devono essere sottoposte a irradiazione pelvica⁴⁻⁶. La procedura può essere effettuata per via laparoscopica, con un intervento molto simile a quello descritto prima per la crioconservazione del tessuto ovarico²⁸⁻³⁰.

La percentuale di preservazione della funzionalità ovarica con l'utilizzo di questa tecnica varia nelle diverse casistiche dal 33% al 91%³¹.

6) Chirurgia ginecologica conservativa

Per terapia conservativa nei tumori ginecologici (cioè di cervice, ovaio e endometrio) si intende l'effettuazione di interventi chirurgici limitati o l'uso di farmaci per evitare di asportare interamente gli organi riproduttivi come invece si dovrebbe fare nel trattamento di pazienti al di fuori dell'età riproduttiva. Questa chirurgia è proponibile in casi selezionati a buona prognosi solo in particolari circostanze; in particolare possono essere candidate a questa procedura pazienti dopo accurata e completa stadiazione (cioè esami radiologici che permettano di confermare l'assenza di altri noduli tumorali in altri organi) e selezione, in età riproduttiva, desiderose di concepimento, molto motivate e disponibili a uno stretto follow-up (cioè ad esami radiologici più ravvicinati nel tempo rispetto alle donne che non vengono sottoposte a interventi conservativi), e in centri oncologici con esperienza e protocolli di follow-up adeguati⁴⁻⁶.

Per le pazienti con carcinoma della cervice il trattamento conservativo prende il nome di trachelectomia radicale (cioè asportazione del solo collo uterino, cioè della porzione inferiore dell'utero) invece che il trattamento standard di isterectomia (cioè asportazione di tutto l'utero)³².

Per le pazienti con tumore dell'ovaio il trattamento conservativo prende il nome di tumorectomia o salpingo-ovarictomia monolaterale (cioè asportazione del solo nodulo tumorale o dell'intero ovaio e tuba omolaterale) invece dell'intervento standard di isteroannessiectomia bilaterale (cioè asportazione di utero, entrambe le ovaie e tube)^{33,34}.

Per le pazienti con tumore dell'endometrio si può proporre un trattamento conservativo ormonale (cioè ormoni che inibiscono la crescita tumorale) invece dell'intervento standard di isterectomia^{35,36}.

È importante sottolineare nuovamente come non tutte le pazienti possano essere candidate a un trattamento conservativo; in alcuni casi, per forti motivazioni personali, il trattamento oncologico può essere rinviato a dopo l'evento riproduttivo. In queste delicate situazioni, è importante una adeguata comunicazione fra il paziente e il medico specialista per definire una corretta programmazione terapeutica.

Informazioni utili

Per favorire occasioni di approfondimento di cui discutere con i curanti relativamente al tema della fertilità, l'Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMaC) ha realizzato i libretti "Padre dopo il cancro" e "Madre dopo il cancro" per orientare i giovani pazienti oncologici, sul tema della fertilità (www.aimac.it).

Un altro sito utile consultabile on-line è quello delle Gemme Dormienti, un'associazione senza fine di lucro per la protezione della fertilità nei pazienti oncologici (www.gemmedormienti.org).

Per conoscere quali sono in Italia i centri di PMA e per cercare i loro indirizzi, si può consultare il Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita dell'Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it/rpma).

Bibliografia

1. Online “I numeri del cancro in Italia 2014” | AIRTUM. Available from: <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/3412>
2. Johnson J-A, Tough S, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can JOGC* 34:80–93, 2012
3. Astolfi P, Zonta LA: Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 16:67–72, 2002
4. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al: Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 31:2500–2510, 2013
5. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al: Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:vi160–170, 2013
6. Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici - AIOM - Associazione Italiana di Oncologia Medica. Available from: [http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/Preservazione+della+fertilita%27+nei+pazienti+oncologici/1,3128,1,](http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/Preservazione+della+fertilita%27+nei+pazienti+oncologici/1,3128,1)
7. Hudson MM: Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 116:1171–1183, 2010
8. Van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, et al: Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: an EORTC-GELA general population case-control study. *J Clin Oncol* 30:3854–3863, 2012
9. Howell S, Shalet S: Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin* 27:927–943, 1998
10. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al: Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 94:142–146, 2006
11. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S: Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol* 33:221–228, 2010
12. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al: Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 13:887–896, 2012
13. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 47:74–83, 2011
14. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al: Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 31:73–79, 2013
15. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al: Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* “in press” 2015
16. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24:2917–2931, 2006

17. Howell SJ, Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 12–17, 2005
18. Meiorow D, Biederman H, Anderson RA, et al: Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 53:727–739, 2010
19. Yarbro CH, Perry MC: The effect of cancer therapy on gonadal function. *Semin Oncol Nurs* 1:3–8, 1985
20. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 14:1982–1992, 1996
21. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, et al: Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:292–296, 2003
22. Simon B, Lee SJ, Partridge AH, et al: Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin* 55:211–228; quiz 263–264, 2005
23. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al: Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 17:2365–2370, 1999
24. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M: Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 32:417–422, 2006
25. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20:4628–4635, 2002

26. Bianchi V, Lappi M, Bonu MA, et al: Oocyte slow freezing using a 0.2-0.3 M sucrose concentration protocol: is it really the time to trash the cryopreservation machine? *Fertil Steril* 97:1101–1107, 2012
27. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, et al: Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod* 27:1606–1612, 2012
28. Clough KB, Goffinet F, Labib A, et al: Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. *Cancer* 77:2638–2645, 1996
29. Covens AL, van der Putten HW, Fyles AW, et al: Laparoscopic ovarian transposition. *Eur J Gynaecol Oncol* 17:177–182, 1996
30. Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, et al: A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. *Fertil Steril* 79:1204–1206, 2003
31. Irtan S, Orbach D, Helfre S, et al: Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 14:e601–608, 2013
32. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al: Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88:1877–1882, 2000

33. Morice P, Leblanc E, Rey A, et al: Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 20:1379–1385, 2005
34. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al: Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 28:1727–1732, 2010
35. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al: Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol* 133:229–233, 2014
36. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al: Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 207:266.e1–12, 2012



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
I piano

Telefono: +39 02 26 68 33 35

Email: fondazioneaiom@fondazioneaiom.it



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
IV piano

Telefono: +39 02 70 63 02 79

Fax: +39 02 23 60 018

Email: aiom.segretario@aiom.it

