

Opinione degli esperti n. 59 (aggiornamento settembre 2020)**Commissione di garanzia della qualità**

Prof. Dr Daniel Surbek

Conservazione della fertilità nelle donne e negli uomini in età riproduttiva**Autori: Streuli I., von Wolff M., Stiller R., Vulliemoz N., Wunder D., Benard J., Perey L., Ahler A., Santi A., Xie M. (FertiSave Netzwerk)****INTRODUZIONE**

La chemioterapia e la radioterapia comportano spesso una riduzione della fertilità nei pazienti oncologici in età riproduttiva. Poiché il tasso di sopravvivenza continua a migliorare, la fertilità rappresenta un parametro importante della qualità di vita in un gran numero di questi pazienti.

Se la terapia oncologica causa sterilità o ritarda i tempi di un'eventuale maternità o paternità, prima di iniziare il trattamento occorre discutere con i pazienti in età riproduttiva in merito al rischio di sterilità e alle possibili procedure per conservare la fertilità. Coloro che esprimono il desiderio di conservare la fertilità o vogliono ottenere informazioni più approfondite devono essere indirizzati a uno specialista di medicina riproduttiva. Si raccomanda di segnalare con sufficiente anticipo il possibile impatto delle terapie oncologiche sulla fertilità e di orientare fin da subito, idealmente prima dell'inizio del trattamento, i pazienti verso uno specialista. La questione della conservazione della fertilità si pone per molte patologie maligne, anche se le principali candidate per l'adozione di misure per la conservazione della fertilità sono le donne a cui è stato diagnosticato un carcinoma mammario, un linfoma, una leucemia o una neoplasia ginecologica. Le opzioni possibili saranno ugualmente valutate, nel quadro di una pianificazione senza carattere di urgenza, anche con le donne che presentano un problema medico non oncologico in grado di compromettere la loro fertilità futura (p. es. malattie autoimmuni sistemiche, emoglobinopatie maggiori, insufficienza ovarica prematura).

IMPATTO DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE SULLA FERTILITÀ

Il trattamento delle neoplasie maligne nei giovani adulti comporta spesso il ricorso alla chemioterapia e/o alla radioterapia, che si ripercuotono negativamente sulla funzionalità endocrina e riproduttiva delle gonadi.

Chemioterapia

Nelle donne, la chemioterapia causa rotture permanenti e irreversibili a livello del DNA, innescando l'apoptosi degli ovociti nei follicoli in sviluppo. Inoltre, la riduzione dei fattori di inibizione provoca un aumento del numero di follicoli in crescita, che vanno successivamente incontro ad apoptosi. Questo effetto di «burn-out» accelera la perdita di ovociti (1). I segni clinici di perdita follicolare vanno dalla riduzione della riserva ovarica associata a ciclo mestruale regolare o irregolare fino all'insufficienza ovarica prematura e alla sterilità di vario grado. L'impatto dei trattamenti citotossici dipende dall'agente chemioterapico utilizzato, dalla dose somministrata, dall'età della paziente e dalla sua riserva ovarica iniziale. Gli agenti alchilanti come la ciclofosfamida hanno effetti estremamente dannosi e sono responsabili dei tassi più elevati di insufficienza ovarica. I composti a base di platino sono associati a un rischio medio di amenorrea, mentre le antracicline provocano stress ossidativo e comportano un rischio di amenorrea medio-basso. Molto spesso, gli agenti chemioterapici sono utilizzati in combinazione per potenziarne l'efficacia, ma questo aumenta la loro tossicità.

Negli uomini, al termine della chemioterapia si osserva una riduzione del numero di spermatozoi o un'azoospermia. Numerosi agenti alchilanti e il cisplatino provocano nel DNA la formazione di legami crociati interfilamento o intrafilamento, che a loro volta determinano un'azoospermia di lunga durata o addirittura permanente.

Livello di
evidenzaIII
III

III

Radioterapia

Le gonadi sono estremamente sensibili alla radioterapia: dosi di irradiazione testicolare > 2,5 Gy nell'uomo adulto sono associate a un rischio elevato di azoospermia; nella donna adulta, l'irradiazione pelvica o addominale implica un rischio elevato di amenorrea. La dose stimata per l'induzione della sterilità dipende dall'età: a 20 anni, 16,5 Gy; a 30 anni, 14,3 Gy; a 40 anni, 6,0 Gy. Dosi inferiori comportano per entrambi i sessi un rischio intermedio. L'irradiazione corporea totale (ICT) per i trapianti di midollo osseo o di cellule staminali implica un rischio elevato di azoospermia e di amenorrea.

Terapie biologiche mirate

Le terapie biologiche mirate, principalmente gli anticorpi umanizzati, sono finalizzate a interferire con molecole specifiche espresse sulla superficie delle cellule tumorali (trastuzumab con HER2 nel carcinoma mammario; rituximab con l'antigene CD20 delle cellule linfomatose). I dati disponibili sul rischio di sterilità associato a questi agenti sono scarsi. Dato che hanno come bersaglio cellule specifiche, si presume un rischio basso. Conviene tuttavia essere cauti con l'anticorpo monoclonale anti-angiogenico bevacizumab, perché può interferire con lo sviluppo follicolare. Il tamoxifene, un modulatore selettivo dei recettori estrogenici, viene somministrato come terapia adiuvante del carcinoma mammario per 5-10 anni, posponendo in tal modo i tempi della maternità e rischiando così di ridurre la fertilità.

METODI DI CONSERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NELLA DONNA**Stimolazione ovarica e crioconservazione degli ovociti e degli embrioni**

Questa tecnica è raccomandata se: 1) la riserva ovarica è sufficiente per poter prelevare un numero sufficiente di ovociti; 2) lo stato di salute della paziente consente una stimolazione senza rischi e il prelievo degli ovociti; 3) si dispone di tempo sufficiente per effettuare la stimolazione (2 settimane). I protocolli di stimolazione devono essere adeguati alla situazione oncologica della paziente, al fine di ridurre il rischio di una sindrome da iperstimolazione ovarica (utilizzo del protocollo antagonista, induzione mediante agonista del GnRH), limitare l'esposizione a livelli elevati di estrogeno nelle neoplasie ormono-dipendenti (utilizzo dell'inibitore dell'aromatasi) e ridurre il periodo di trattamento (inizio della stimolazione in qualsiasi momento, indipendentemente dalla fase del ciclo mestruale).

La crioconservazione degli ovociti è il metodo preferito dalle donne senza partner maschile o da quelle che desiderano conservare dei gameti da utilizzare con un futuro partner dopo la guarigione. Gli ovociti maturi estratti dopo una stimolazione ovarica vengono immediatamente crioconservati mediante una tecnica chiamata vitrificazione. Contrariamente al congelamento lento, questa tecnica impedisce la formazione di cristalli di ghiaccio e il conseguente effetto dannoso sugli ovociti. Studi comparativi sull'utilizzo degli ovociti freschi rispetto agli ovociti vitrificati hanno mostrato analoghe percentuali di gravidanza. Quanto alle percentuali di gravidanza dopo utilizzo di ovociti crioconservati nelle pazienti oncologiche, i dati disponibili restano scarsi. Questa tecnica ha superato la fase sperimentale ed è ormai ritenuta consolidata.

La crioconservazione degli embrioni, allo stadio di zigoti o di blastocisti, così come viene abitualmente effettuata nella FIV, costituisce ormai una tecnica consolidata per la conservazione della fertilità. Secondo il diritto svizzero, gli embrioni creati con la FIV sono considerati proprietà comune dei due partner.

Crioconservazione e trapianto di tessuto ovarico

La crioconservazione del tessuto ovarico implica il prelievo chirurgico (per laparoscopia e più raramente per laparotomia) e il congelamento di strisce di tessuto ovarico / di metà di un ovaio (raramente, se vi è un rischio molto elevato di insufficienza ovarica prematura, viene asportato un intero ovaio), in modo da poter conservare gli ovociti dei follicoli primordiali. Questo tessuto viene successivamente reimpiantato per ripristinare la fertilità in caso di insufficienza ovarica prematura. Questa opzione è da preferirsi se non c'è tempo a sufficienza per effettuare una stimolazione ovarica o se la stimolazione ovarica non può essere effettuata.

La crioconservazione del tessuto ovarico è la sola opzione possibile per le giovani pre-puberi. Finora è stata riferita una sola gravidanza dopo reimpianto di tessuto ovarico conservato prima della pubertà.

Uno dei problemi posti dal reimpianto del tessuto è la reintroduzione di cellule maligne al momento del trapianto. Sono state stabilite delle categorie di rischio: i carcinomi mammari (stadio I-II), i carcinomi cer-

la
la

la

vicali a cellule squamose, il linfoma di Hodgkin, i carcinomi osteogenici e il tumore di Wilms sono considerati a basso rischio. Il carcinoma mammario in stadio IV e il carcinoma mammario lobulare infiltrante, i carcinomi coloretali, l'adenocarcinoma della cervice uterina, il linfoma non-Hodgkin e il sarcoma di Ewing comportano un rischio moderato, mentre le leucemie, i neuroblastomi, il linfoma di Burkitt e i carcinomi ovarici sono considerati ad alto rischio. La crioconservazione del tessuto ovarico è considerata sperimentale per il gruppo ad alto rischio e le pazienti devono essere informate dell'eventualità che il tessuto non possa essere trapiantato. La sola alternativa possibile consisterebbe nella maturazione in vitro dei follicoli contenuti nella corteccia ovarica: una tecnica attualmente non ancora realizzabile.

la

la

Agonisti dell'ormone di rilascio della gonadotropina (agonisti GnRH)

Il ruolo degli agonisti GnRH nella protezione della funzionalità ovarica in corso di chemioterapia resta controverso. Tuttavia, dati recenti relativi a pazienti con carcinoma mammario o linfoma hanno apportato nuovi elementi circa l'effetto degli agonisti GnRH sulla funzionalità ovarica. In uno studio randomizzato condotto su 257 donne in premenopausa con carcinoma mammario operabile negativo ai recettori, la somministrazione di un agonista GnRH durante la chemioterapia ha significativamente ridotto il rischio di insufficienza ovarica rispetto al gruppo trattato con la sola chemioterapia, con un aumento della percentuale di gravidanza e un miglioramento della sopravvivenza senza recidiva nel gruppo trattato con l'agonista GnRH. In un altro studio randomizzato condotto su 281 donne in premenopausa con carcinoma mammario positivo o negativo ai recettori, la somministrazione di un agonista GnRH durante la chemioterapia ha notevolmente aumentato le possibilità di recupero della funzionalità ovarica a lungo termine rispetto al gruppo trattato con la sola chemioterapia, mentre la percentuale di gravidanza era identica per entrambi i gruppi. L'effetto dell'impiego di agonisti GnRH sulla funzionalità ovarica e sulla fertilità delle donne affette da linfoma è stato valutato in uno studio randomizzato e prospettico dopo follow-up di 2, 3, 4 e 5-7 anni. Questo studio a lungo termine non è stato in grado di dimostrare che gli agonisti GnRH possano impedire la comparsa di un'insufficienza ovarica prematura e migliorare la percentuale di gravidanza, anche se la somministrazione di agonisti GnRH è risultata vantaggiosa per la riserva ovarica dopo un anno di follow-up. Un'altra possibile funzione svolta dagli agonisti GnRH durante la chemioterapia nelle donne con patologie onco-ematologiche è la prevenzione di sanguinamenti mestruali gravi / irregolari. Il tipo di neoplasia e i dati disponibili determinano in quale misura gli agonisti GnRH sono indicati per proteggere la funzionalità ovarica durante la chemioterapia. Questa terapia non deve essere considerata soltanto come possibilità per conservare la fertilità.

METODI DI CONSERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NELL'UOMO

Crioconservazione dello sperma

La raccolta e la crioconservazione dello sperma costituiscono il metodo più accessibile, più economico e più sicuro per conservare la fertilità nei pazienti post-puberi adulti di sesso maschile sottoposti a terapia gonadotossica. La conservazione dello sperma per congelamento rapido in presenza di diversi crioprotettori è utilizzata da vari decenni senza alcun evidente impatto negativo sulla discendenza. Di conseguenza, la crioconservazione dello sperma deve essere proposta a tutti i pazienti post-puberi adulti di sesso maschile prima dell'inizio di qualsiasi terapia gonadotossica.

In presenza di una patologia maligna, la raccolta dello sperma deve essere idealmente effettuata nel più breve tempo possibile dopo la diagnosi. Inoltre, in caso di azoospermia, può essere effettuata una biopsia testicolare per il recupero degli spermatozoi testicolari.

Prima della crioconservazione, è opportuno informare i pazienti che per poter utilizzare lo sperma crioconservato ai fini di una gravidanza sarà necessario ricorrere a una tecnica di riproduzione assistita (fecondazione in vitro o inseminazione intrauterina). Grazie a tecniche come l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI) è possibile ottenere la fecondazione anche con un numero molto limitato di spermatozoi.

Nell'arco di alcuni giorni, la chemioterapia deteriora la qualità dello sperma; a distanza di qualche mese, l'involutione testicolare indurrà progressivamente un'azoospermia. Inoltre, la chemioterapia provoca rapidamente l'apoptosi dei dotti seminali, causando rotture del DNA e aneuploidia cromosomica nei gameti residui. Di conseguenza, una raccolta dello sperma effettuata dopo l'inizio della chemioterapia non è idonea alla conservazione della fertilità.

Il recupero dalla condizione di oligospermia o azoospermia è variabile e dipende dall'entità di distruzione delle cellule staminali e di deterioramento dell'ambiente somatico, che normalmente supporta la differenziazione delle cellule staminali. È importante informare il paziente che potrebbero occorrere diversi anni

per il recupero della produzione spermatica dopo la terapia gonadotossica.

Nonostante sia stato dimostrato che i danni al DNA dello sperma persistono fino a 2 anni dopo il trattamento, questo effetto sembra essere generalmente transitorio e senza danno permanente a livello delle cellule staminali spermatogoniali. Non esiste tuttora opinione condivisa circa la durata ottimale della contraccezione a conclusione della chemioterapia, anche se abitualmente si raccomanda un periodo di 6 mesi.

Altri metodi

Altri metodi, come la crioconservazione e il trapianto di tessuto testicolare, sono tuttora in fase di sperimentazione e devono essere utilizzati solo nell'ambito della ricerca. La gonadoprotezione ormonale è inefficace nell'uomo e pertanto non è raccomandata.

Indicazioni per la conservazione della fertilità

La conservazione della fertilità può essere presa in considerazione per le seguenti indicazioni:

1. in caso di patologie maligne e non maligne se il trattamento (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, farmacoterapia) o la malattia stessa (p. es., malattia autoimmune) può comportare sterilità, ridurre la riserva ovarica o posporre la gravidanza;
2. come decisione soggettiva nelle donne che rimandano la maternità fino a un'età riproduttiva avanzata e rischiano una sterilità dovuta all'età.

Condizioni e limitazioni

1. Il limite di età massimo per la conservazione della fertilità dipende dalla tecnica utilizzata e dalla riserva ovarica. Nelle donne oltre i 40 anni, considerati i risultati insoddisfacenti ottenuti, si sconsiglia di procedere alla conservazione della fertilità. Non è possibile definire sul piano medico un limite di età massimo per l'uomo.
2. Conservazione della fertilità in caso di patologie maligne e non maligne:
 - 2.1. le pazienti devono presentare ragionevoli possibilità di guarigione ed essere in grado di portare a termine la gravidanza;
 - 2.2. la terapia oncologica e lo stato di salute che ne consegue devono essere compatibili con una futura gravidanza. La conservazione della fertilità non è consigliata con dosi di irradiazione dell'utero di > 25 Gy per le pazienti pediatriche e di > 45 Gy per le pazienti adulte;
 - 2.3. i pazienti di ambo i sessi devono presentare un rischio considerevole di sterilità a causa del trattamento previsto. Tuttavia, è spesso difficile determinare esattamente il rischio che permette oppure no di consigliare la conservazione della fertilità, perché la pertinenza di un rischio è estremamente soggettiva;
 - 2.4. i rischi per la salute indotti dalle procedure di conservazione della fertilità devono essere molto bassi e il differimento della terapia oncologica non deve ridurre l'efficacia.

CONSULENZA IN MATERIA DI CONSERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

I punti seguenti devono essere discussi con lo specialista di medicina riproduttiva:

- l'impatto del trattamento sulla fertilità è spesso difficile da valutare, perché dipende dalla situazione personale (età, riserva ovarica, qualità dello sperma), dal tipo di chemioterapia e dalla combinazione di agenti chemioterapici. I dati disponibili sono talvolta insufficienti per procedere a una valutazione precisa;
- le possibilità di trattamento devono essere discusse approfonditamente sulla base dei dati scientifici disponibili, in particolare in riferimento alla situazione personale (età, riserva ovarica, qualità dello sperma, ecc.);
- devono essere prese in considerazione anche altre possibilità di formare una famiglia (adozione, donazione di gameti), ma alcune non sono attualmente legali / disponibili in Svizzera. Tuttavia, poiché le leggi cambiano e i pazienti possono vivere in altri paesi, è opportuno valutare tutte le

opzioni, indipendentemente dalla rimborsabilità o dalle normative vigenti;

- costo del trattamento: occorre informare i pazienti che i trattamenti per la conservazione della fertilità sono rimborsabili dalle compagnie di assicurazione:
 - per i pazienti pediatrici post-puberi e gli adulti di ambo i sessi fino al compimento del 40° anno di età (fino all'ultimo giorno prima del 40° compleanno). I trattamenti per la conservazione della fertilità non sono rimborsabili nei pazienti pediatrici pre-puberi;
 - per le patologie maligne che richiedono una terapia gonadotossica con rischio di amenorrea / azoospermia persistente indotta dal trattamento superiore al 20% (dall'1.7.2019);
 - per le patologie non maligne che richiedono una terapia gonadotossica con un rischio di amenorrea / azoospermia persistente indotta dal trattamento superiore al 20%,
e per i pazienti di ambo i sessi sottoposti a trapianto di cellule staminali (dall'1.7.2020).

I trattamenti rimborsabili sono i seguenti:

- donne: stimolazione ovarica con prelievo e crioconservazione degli ovociti; asportazione, crioconservazione e reimpianto del tessuto ovarico;
- uomini: crioconservazione dello sperma, estrazione degli spermatozoi testicolari (TESE);
- crioconservazione: la crioconservazione dei gameti e del tessuto gonadico è rimborsabile fino a un massimo di 5 anni. La rimborsabilità delle tecniche di crioconservazione può essere estesa di altri 5 anni in caso di insufficienza ovarica / azoospermia persistente.

Per poter raccomandare ed eseguire le tecniche di conservazione della fertilità, i centri devono:

- essere multidisciplinari;
- partecipare a un programma multicentrico di controllo della qualità con la creazione di un registro delle procedure di conservazione della fertilità nelle donne e negli uomini con patologie oncologiche o in cura presso tale centro.

L'impiego degli agonisti GnRH è prescritto «off-label» per la conservazione della fertilità e non è rimborsabile per questa indicazione.

- è necessario affrontare l'argomento delle complicanze in corso di trattamento (sindrome da iperstimolazione ovarica, emorragie, infezioni, ecc.) e il fatto che il successo di una procreazione medicalmente assistita non possa essere garantito (risposte ovariche e qualità dello sperma insufficienti);
- occorre inoltre discutere dell'intervallo di tempo da rispettare prima di iniziare una gravidanza e precisare che questo intervallo dipende dalla guarigione completa dalla patologia oncologica. In questi momenti di grande vulnerabilità sono utili, e devono quindi essere presi in considerazione, il consulto con uno psicologo e/o un supporto psicologico tempestivo che aiutino a prendere una decisione difficile in tempi brevi.

Data: Agosto 2018 / Revisione: 14 settembre 2020

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	A Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	B Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	C Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	Good practice point <input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

RCOG Guidelines n. 44, 2006

Dichiarazione di conflitti di interessi:

I. Streuli: membro del comitato del «réseau romand de cancer et fertilité», membro consultivo dello Human Swissmedic Expert Committee, HMEC

M. von Wolf: membro del comitato di FertiProtekt Netzwerk e.V., dello Special Interest Group «Fertility Preservation», ESHRE, e dell'International Society for Fertility Preservation, ISFP. Membro dello Human Swissmedic Expert Committee, HMEC Membro dello Human Swissmedic Expert Committee, HMEC

R. Stiller: nessun conflitto di interesse da dichiarare

N. Vulliamoz: membro del comitato del «réseau romand de cancer et fertilité»

D. Wunder: nessun conflitto di interesse da dichiarare

J. Benard: nessun conflitto di interesse da dichiarare

L. Perey: membro del comitato del «réseau romand de cancer et fertilité»

A. Ahler: nessun conflitto di interesse da dichiarare

A. Santi: nessun conflitto di interesse da dichiarare

M. Xie: nessun conflitto di interesse da dichiarare

Bibliografia: presso gli autori

La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia.

Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.