

# BROCHURE INFORMATIVA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ FEMMINILE

Data la documentata tossicità per il tessuto ovarico di molti protocolli di chemio-radioterapia per malattie autoimmuni o neoplastiche ed il progressivo miglioramento, grazie alle terapie, della prognosi *quod vitam* delle pazienti affette da tali patologie, si rende necessario, al fine di migliorare anche la prognosi *quod valetudinem* (e nello specifico la funzione riproduttiva), preservare tessuto ovarico o ovociti per un eventuale loro futuro utilizzo dopo la guarigione dalla malattia.

Circa la preservazione del tessuto ovarico questo approccio, pur non richiedendo nessuna stimolazione ormonale della paziente ed essendo quindi applicabile immediatamente al singolo caso ha, al momento, percentuali di successo che non è possibile definire con precisione (allo stato solo 30 nati al mondo) e comporta inevitabilmente, al reimpianto del tessuto, il rischio di reintrodurre cellule neoplastiche nella paziente già guarita. Allo stato è possibile solo stratificare le neoplasie come ad alto, medio o basso rischio di colonizzazione del tessuto ovarico da parte delle cellule neoplastiche e quindi è possibile dare solo un'indicazione generica sulla sicurezza del reimpianto del tessuto ovarico. Tale procedura richiede 3 laparoscopie operative ed è ritenuta procedura sperimentale. L'unico gruppo italiano che al momento ha riportato gravidanze è quello dell'Ospedale S. Anna di Torino (Dr Revelli) e nel caso specifico si è trattato di un trapianto effettuato in una paziente non affetta da patologia neoplastica. Tuttavia, tale strategia rimane l'unica opzione attuabile nelle pazienti pre-puberi e nelle donne giovani (< 35 Donnez *et al* Nature Review Endocrinology 2013 o < 37 aa ISFP Guidelines] AssReprodGenet 2012) nelle quali non ci sia il tempo per completare una stimolazione ovarica controllata. Secondo alcuni potrebbe essere abbinata alla vitrificazione ovocitaria.

La crioconservazione di ovociti mediante tecnica di vitrificazione è stata invece definita recentemente non più tecnica sperimentale dall'*American Society of Reproductive Medicine (FertilSteril. 2013 Mature oocyte cryopreservation: a guideline. PracticeCommittees of American Society for Reproductive Medicine; Society for AssistedReproductive Technology)* in quanto la sua efficienza è notevolmente aumentata rispetto a quella del vecchio congelamento lento che dava risultati molto aleatori e scarsamente riproducibili in centri diversi (Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. Levi Setti PE1 *et al. FertilSteril.* July 2014)

Tale tecnica richiede però comunque una stimolazione ovarica con farmaci orali (antiestrogeni-inibitori dell'aromatasi) e/o iniettivi (gonadotropine) per indurre una crescita follicolare multipla al fine di consentire la vitrificazione di un numero di ovociti sufficiente a dare buone probabilità di gravidanza.

L'efficienza della tecnica è strettamente dipendente non solo dal **numero di ovociti crioconservati**, ma anche dalla **qualità degli ovociti** stessi che è **strettamente legata all'età della paziente**. Il massimo del beneficio è dunque prevedibile per le pazienti di età entro i 35 aa, ma discreti risultati si possono ottenere entro i 38 aa, i risultati sono sensibilmente peggiori per pazienti di età superiore (Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with

oocytevitrication and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. *Ubal diet a/HumReprod. 2010*).

La necessità di eseguire la stimolazione ovarica fa sì che per questa tecnica di preservazione della fertilità siano necessarie almeno tre/quattro settimane tra l'inizio della stimolazione e la successiva chemioterapia ed è dunque non applicabile ai casi in cui la chemioterapia debba essere iniziata immediatamente. Circa gli effetti della stimolazione ovarica sulla malattia di base allo stato non si suppone esistano effetti negativi in caso di neoplasie non ormono-dipendenti, mentre in caso di neoplasie ormono-dipendenti ( carcinoma mammario-endometriale o ovarico ) l'applicabilità della tecnica è subordinata a specifico nulla osta oncologico.

Circa il carcinoma mammario, che è la neoplasia più frequente nella donna in età riproduttiva ( con incidenza in incremento), è evidente che nel caso di neoplasia negativa per i recettori ormonali non si presuppone un effetto derivante dagli incrementati livelli di estrogeni determinati dalla stimolazione ovarica. Al contrario nelle neoplasie con recettori positivi non è possibile escludere un effetto sulle cellule neoplastiche potenzialmente ancora presenti nell'organismo dopo l'intervento chirurgico.

A tal riguardo è da segnalare che la gravidanza dopo guarigione in donne già trattate per carcinoma mammario non sembra aumentare il rischio di recidive e la mortalità, ma al contrario si è osservata in tali pazienti una riduzione della mortalità complessiva. Al momento non si è in grado di dirimere con certezza se tale riduzione sia riconducibile ad un errore di selezione ( cioè al fatto che cercano la gravidanza solo le donne che si sentono meglio e quindi a miglior prognosi cosiddetto *healthymothereffect* ) o ad un effetto "protettivo" della gravidanza dalle recidive ( legato a possibili modificazioni ormonali in gravidanza quali l'aumento dell' HCG che avrebbe, secondo alcuni studi e dati epidemiologici, un effetto anti-proliferativo per il tessuto mammario ).

Al contrario al momento non esistono dati certi circa l'effetto della stimolazione ovarica per se stessa sull'evoluzione della neoplasia. Peraltro dati preliminari del gruppo con maggior esperienza in questo settore (Oktay *et al* Cornell University New York ) sembrerebbero indicare un tasso di recidive addirittura minore nelle pazienti con cancro mammario che abbiano eseguito la stimolazione ovarica al fine di preservare la fertilità. In questi casi la stimolazione è stata eseguita utilizzando inibitori dell'aromatasi ( letrozolo 2 c die dal 2° giorno del ciclo ) + gonadotropine ( 150 UI di rFSH dal 4° giorno a dose fissa ). Non si hanno notizie al contrario sulla percentuale di recidive con stimolazione con protocolli convenzionali, senza inibitori dell'aromatasi, se non un solo lavoro su 49 pazienti con protocollo convenzionale associato ad anti-estrogeni recentemente pubblicato (Meirowet *al*JunTamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patient sincreases the safety of fertility-preservation treatment strategies **FertilSteril. 2014**).L' utilizzo degli inibitori dell'aromatasi consente di ottenere la crescita di numerosi follicoli con valori di estrogeni comparabili o solo lievemente superiori a quelli del ciclo naturale ( < 500 pg/ml nella maggior parte delle pazienti ). Va comunque specificato che allo stato attuale esiste un *warning* dell' EMEA che ne sconsiglia l' utilizzo in pazienti che cerchino la gravidanza. Peraltro tale indicazione è la conseguenza di una iniziale segnalazione (che non è mai stata pubblicata su rivista *peer reviewed*) di un aumentato rischio di malformazioni cardiovascolari in figli di pazienti trattate con tali farmaci, non più

confermata ed anzi sconfessata da una recente metanalisi (Meirowet *al* Aromataseinhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis **HumReprod Update 2012**). Tale controindicazione è ovviamente riportata nel foglietto illustrativo dalla azienda farmaceutica che naturalmente con ciò vuole tutelarsi da possibili contenziosi per un utilizzo del farmaco in un ambito non oncologico, non essendo probabilmente interessata ad eseguire una onerosa registrazione per questo uso specifico che risulterebbe antieconomica. E' inoltre da considerare che il mantenimento di bassi livelli di estrogeni sembra, per il principio di precauzione, una strategia razionale alla luce della presenza di un possibile effetto dose dipendente dell' estrogeno sulla proliferazione cellulare in alcuni studi pubblicati di recente (Cooley *et al* HumReprod 2012 ).Non essendo state confermate le precedenti segnalazioni relative ad un possibile effetto teratogeno ( e comunque non genotossico ) e trattandosi di pazienti non candidate alla gravidanza contestuale ma solo ad accumulo di ovociti si ritiene, allo stato attuale delle evidenze, che possano essere largamente maggiori i benefici derivanti dall' utilizzo di tali farmaci rispetto a potenziali rischi.In particolare pur tenendo conto dell' indimostrata superiorità dei protocolli con antiestrogeni o inibitori dell' aromatasi rispetto a quelli convenzionali (Dahhan *et al* Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryocryopreservation in assisted reproduction **Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 8**) sulla base della dimostrata estrogeno dipendenza della neoplasia mammaria con recettori estrogenici ed in ottemperanza al principio di precauzione ed ai preliminari dati degli studi clinici ( Oktay *et al* e Meirowet *al* ) si ritiene opportuno segnalare alle pazienti tale opzione terapeutica rimettendosi, in assenza di certezze cliniche, alla loro scelta.

Si fa presente inoltre che pur essendo l' Istituto di Cellule e Tessuti tenuto ad una corretta modalità di conservazione criobiologica degli ovociti, essendo i risultati della tecnica età e paziente dipendenti,non si è in grado di garantire una ottimale sopravvivenza degli ovociti alla devitrificazione, una normale fertilizzazione, la generazione di embrioni idonei al trasferimento embrionario, né tantomeno la gravidanza. Ovviamente la probabilità di gravidanza sarà correlata con il numero di ovociti crioconservati con un numero ideale stimato > di 8.

Il percorso di crioconservazione ovocitaria viene attivato dal medico della struttura oncologica o comunque dal primo specialista che prende in carico la paziente, mediante richiesta telefonica di appuntamento presso l' Istituto di Cellule e Tessuti abilitato alla crioconservazione di cellule o tessuti (AOSMA di Pordenone e Burlo Garofalo di Trieste).

L'equipe di medicina della riproduzione umana valuta la fattibilità della prestazione in base alla documentazione clinica rilasciata dalla struttura oncologica di appartenenza comprensiva dei tempi di inizio della terapia potenzialmente ovarotossica, nonché del consenso informato per la parte di pertinenza e provvede ad informare la paziente sulla possibilità di esecuzione della crioconservazione dell'ovocitaria/tessutale , nonché ad acquisire specifico consenso.