

TERAPIE ONCOLOGICHE E FERTILITÀ

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Le terapie anti-neoplastiche possono avere conseguenze sulla funzione endocrina e riproduttiva in entrambi i sessi. La mortalità legata alla patologia oncologica è in riduzione nei soggetti giovani e quindi, in questi pazienti, la preservazione della funzione gonadica e della fertilità sta diventando un problema importante.

Prima di iniziare un trattamento anti-neoplastico bisognerebbe sempre valutare se tale terapia comporti dei rischi sulla fertilità e sulla funzione gonadica e discutere questo aspetto con il/la paziente, informandolo/a su quali solo le opzioni disponibili per la preservazione della fertilità; nella realtà della pratica clinica solo pochi pazienti ricevono adeguate informazioni.

Il gruppo che si occupa di Medicina della Riproduzione in collaborazione con l'Oncologia dell'Università di Edimburgo ha pubblicato un articolo in cui si illustrano le più frequenti cause, le possibili terapie e i problemi rimasti insoluti in questo ambito (1).

QUALI PAZIENTI SONO A RISCHIO?

La valutazione del rischio di un eventuale danno sulla funzione gonadica prende in considerazione diversi fattori, suddivisi in intrinseci ed estrinseci (tabella 1). Questo permette di classificare il paziente come a basso, medio o alto rischio di sviluppare una disfunzione gonadica successiva al trattamento.

Tabella 1 Rischio di danno sulla funzione gonadica	
Fattori intrinseci	Stato di salute del paziente Fattori psico-sociali Stato puberale Riserva ovarica (pazienti di sesso femminile)
Fattori estrinseci	Rischio legato al trattamento (alto, medio, basso o non noto) Tempo a disposizione Opzioni disponibili

Fattori estrinseci

Comprendono il tipo di trattamento proposto, il quale dipende ovviamente dalla diagnosi e dallo stadio della neoplasia.

I **trattamenti a maggior rischio**, in entrambi i sessi, includono:

1. la preparazione al trapianto di midollo osseo tramite irradiazione *whole body* e chemioterapia;
2. la radioterapia su un'area che comprende le gonadi;
3. alcuni chemioterapici (es. agenti alchilanti).

Nelle donne la **radioterapia** a livello pelvico causa una riduzione del numero di follicoli primordiali (*non-growing follicle* - NGF) in modo dose-dipendente: si stima che siano sufficienti meno di 2 Gy per ridurre del 50% questo *pool* (2). Questo *pool* si riduce all'aumentare dell'età delle pazienti: più sono anziane, minore sarà il *pool* di follicoli primordiali presenti e quindi minore sarà la dose di radiazione sufficiente a causare un'insufficienza ovarica prematura immediata. È stato messo a punto un sistema per calcolare l'effettiva dose che può causare l'infertilità in una paziente, considerando la dose somministrata e l'età: si potrà quindi determinare in modo approssimativo se e quando la paziente svilupperà un'insufficienza ovarica prematura.

Nelle donne può essere rilevante anche la radioterapia mirata ad altri organi riproduttivi: l'irradiazione dell'utero, ad esempio, è stata associata a una serie di conseguenze avverse, quali aborto, parto prematuro e aumentata incidenza di nati morti. Inoltre, se la paziente è irradiata a livello encefalico, possono anche crearsi danni a carico dell'ipotalamo e dell'ipofisi, causando alterazioni ovulatorie.



Anche la chirurgia a carico dell'addome e della pelvi può provocare aderenze cicatriziali, che portano all'alterazione della funzione ovarica e delle tube di Falloppio.

Fra i fattori estrinseci bisogna considerare inoltre quali siano le possibili tecniche di preservazione della fertilità per il paziente e quanto tempo serva per poterle mettere in pratica; ad esempio, la raccolta e conservazione del liquido seminale è rapida, la crio-conservazione del tessuto ovarico o testicolare può essere effettuata rapidamente in quanto non necessita di alcun pre-trattamento, mentre le tecniche che includono la stimolazione ovarica richiedono almeno due settimane.

Fattori intrinseci

Includono la suscettibilità del paziente al danno riproduttivo e tengono in considerazione anche i fattori psico-sociali (es. condizioni familiari, culturali, religiose).

Uno dei più importanti fattori determinanti l'insufficienza ovarica prematura è l'età della **donna** al momento del trattamento: per esempio le adolescenti trattate con radioterapia hanno un rischio di insufficienza ovarica prematura maggiore di circa 2-3 tre volte rispetto alle bambine < 12 anni. Un potenziale marcatore di riserva ovarica è rappresentato dall'ormone anti-mulleriano (AMH), prodotto dai piccoli follicoli pre-antrali e antrali, che rappresenta una misura indiretta del numero di follicoli primordiali. Generalmente i valori di AMH si riducono rapidamente durante la chemioterapia, con successivo ripristino dei valori normali a seconda del tipo di trattamento ricevuto. Mancano tuttora studi a lungo termine che valutino qual è il valore di AMH, sia pre- che post-trattamento, in grado di predire quali siano le pazienti che non svilupperanno insufficienza ovarica prematura nel periodo immediatamente successivo al trattamento, ma che comunque potrebbero avere una ridotta vita riproduttiva.

Importante fattore intrinseco nei pazienti di **sesso maschile** è rappresentato dall'età in relazione allo stato puberale: lo stadio di sviluppo testicolare, infatti, condiziona la suscettibilità della gonade al trattamento anti-neoplastico. Il danno, sia diretto che indiretto, a carico degli spermatogoni è il più importante fattore che determinerà se la fertilità sarà preservata o meno. Esistono diverse importanti fasi dello sviluppo testicolare post-natale:

- durante la vita fetale e nella prima vita post-natale l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è attivo, in modo che i gonociti si possano differenziare in spermatogoni;
- durante l'età pediatrica, si è scoperto che il testicolo non è inattivo (come ritenuto in precedenza), in quanto vi è una maturazione delle cellule del Sertoli e una proliferazione delle cellule germinali: quindi, nonostante si supponga che durante questa fase il testicolo sia meno suscettibile al danno da chemio- e radioterapia, potrebbe invece addirittura esserci un maggior rischio rispetto all'età adulta, come dimostrato da studi sui primati (3). Tale rischio potrebbe essere legato agli effetti sulle cellule del Sertoli proliferanti, che potrebbero portare a una mancata crescita dei tubuli seminiferi.

La presenza o meno di spermatogenesi residua dopo il trattamento potrà essere valutata solo dall'analisi del liquido seminale; vi sono inoltre alcuni marcatori della funzione spermatogonica, come FSH e inibina B, che sono utili, ma non accurati.

L'età e lo stadio puberale sono fattori importanti per determinare quali metodiche possono essere utilizzate per preservare la fertilità. In pazienti in età puberale, in cui la spermatogenesi è completa, si può eseguire la raccolta e crio-conservazione del liquido seminale; questa opzione, infatti, viene offerta a tutti gli uomini adulti e adolescenti che devono essere sottoposti a trattamento per una neoplasia. Per i pazienti in stadio pre-puberale e per quelli in stadio puberale che non producono ancora un adeguato liquido seminale, tutti gli approcci per la preservazione della fertilità sono di tipo sperimentale: non esistono metodiche per capire se la spermatogenesi sia effettivamente iniziata o meno, tranne che la valutazione intra-operatoria durante la biopsia del tessuto testicolare.

In entrambi i sessi altro fattore intrinseco da considerare è lo stato di salute del paziente, che potrebbe alterare di per sé la funzione ovarica o la produzione di liquido seminale.

COME VIENE PERSA LA FERTILITÀ?

Nella maggior parte dei casi il danno è dovuto alla **perdita di cellule germinali**, ma non è ben chiaro se questo è il risultato diretto del trattamento o un effetto indiretto; il meccanismo di azione, infatti, varia in base al trattamento effettuato (chemioterapia vs radioterapia) e in base al tipo di chemioterapico utilizzato.

Molti studi hanno evidenziato la perdita diretta degli ovociti (compresi i follicoli primordiali) **nelle donne** che sono state esposte a radioterapia a livello ovarico, mentre sono meno chiari gli effetti cellulari del trattamento chemioterapico, ma sembra che diversi farmaci inducano diversi tipi di danno. Gli agenti alchilanti danneggiano direttamente gli ovociti, mentre molte altre classi di chemioterapici danneggiano le cellule somatiche dell'ovaio, con morte delle cellule germinali come effetto secondario. Lo stadio di maturazione dei follicoli influenza la loro suscettibilità alla chemioterapia: quelli più suscettibili sembrano i follicoli in crescita, la cui perdita porta a un accelerato reclutamento dei follicoli primordiali, con riduzione del *pool* dei follicoli. Inoltre, la morte dei follicoli può anche derivare dal danneggiamento del tessuto extra-follicolare, stromale e vascolare.

Nei maschi, la chemioterapia con agenti alchilanti e la radioterapia sono gonado-tossiche soprattutto sulla spermatogenesi; dopo la pubertà, gli spermatogoni sono le cellule più sensibili al danno, in quanto sono cellule che si dividono rapidamente. A differenza dell'ovaio, la funzione endocrina del testicolo, rappresentata dalle cellule di Leydig, non correla direttamente con la produzione di gameti, quindi in questi casi la fertilità può essere alterata indipendentemente dalla funzione endocrina.

Per la maggior parte degli uomini e delle donne, comunque, **la perdita della fertilità è spesso temporanea**.

EFFETTI ENDOCRINI DEL DANNO GONADICO

Nelle donne, per la stretta associazione fra cellule germinali e cellule endocrine dell'ovaio, quando una delle due popolazioni è danneggiata, lo sono entrambe. Quindi, nella donna, oltre alla perdita di follicoli, si assiste anche a una riduzione degli estrogeni, con conseguente menopausa prematura. Generalmente i sintomi da menopausa prematura possono essere migliorati da una terapia ormonale sostitutiva, che va mantenuta fino all'età della menopausa naturale, circa 50 anni. Quando il trattamento anti-neoplastico porta a un'insufficienza ovarica prematura prima della pubertà, questa va indotta tramite la somministrazione graduale di steroidi sessuali. I dati a disposizione sull'AMH suggeriscono come questo potrebbe essere utile per identificare le donne giovani con ridotta riserva ovarica, che potrebbero richiedere tecniche di preservazione della fertilità anche dopo aver terminato il trattamento anti-neoplastico.

Lo scenario **nel sesso maschile** è differente, in quanto la funzione endocrina e la gametogenesi sono separate sia anatomicamente che funzionalmente. Le cellule di Leydig, e quindi la produzione di testosterone, sono molto più resistenti alla chemio- e radioterapia rispetto alle cellule germinali; molti pazienti trattati possono, quindi, andare incontro a un normale sviluppo puberale e mantenere normali valori di testosterone durante l'età adulta, nonostante siano infertili. In alcuni casi, però, vi può essere comunque un danno parziale delle cellule di Leydig, compensato da un valore aumentato di LH.

COSA SI PUÒ FARE?

Alcune opzioni sono ormai frequentemente utilizzate, fra cui la crio-conservazione del liquido seminale nei maschi adulti e la crio-conservazione degli embrioni o degli ovociti nelle donne; in entrambi i sessi, le opzioni per i bambini e per gli adolescenti sono sperimentali.

Tecniche per preservare una fertilità già esistente

- **Protezione delle gonadi in situ**: schermare le gonadi durante la radioterapia della regione addomino-pelvica è un'opzione possibile; inoltre, il miglioramento delle tecniche di radioterapia ha ridotto il campo d'irradiazione. Si può anche modificare il tipo di chemioterapico da somministrare, evitando soprattutto gli agenti alchilanti.

- **Crio-conservazione del liquido seminale:** nei maschi adulti è un'opzione utilizzata ormai da lungo tempo, perché è rapida, non invasiva, facilmente accessibile. Il paziente deve essere fisicamente e psicologicamente abbastanza maturo per produrre un campione; va sempre richiesto il consenso informato, che deve includere anche domande riguardanti cosa deve essere fatto del campione in caso di morte del paziente. Nonostante questa opzione venga proposta praticamente a tutti i pazienti, è basso il numero di uomini che decide di conservare il liquido seminale ed è ancora più basso il numero di quelli che poi decide di utilizzarlo (4).
- **Crio-conservazione dell'embrione:** è il metodo più conosciuto, le cui criticità sono rappresentate dal tempo necessario (anche se oggi ridotto, sono necessarie almeno 2-3 settimane) e dalla necessità di avere a disposizione il liquido seminale. Non è quindi l'opzione ideale per donne che non hanno una relazione stabile. Comporta inoltre considerazioni etiche, riguardanti l'embrione stesso in caso di decesso della paziente.
- **Crio-conservazione degli ovociti:** tecnica inizialmente poco soddisfacente per la scarsa sopravvivenza degli ovociti, attualmente è cambiata radicalmente grazie allo sviluppo della vitrificazione, con normale sopravvivenza degli ovociti.

Non esistono ancora dati epidemiologici riguardanti l'utilizzo successivo di ovociti ed embrioni.

Approcci sperimentali (tabella 2)

Tabella 2 Criteri di selezione di Edimburgo per la preservazione del tessuto gonadico (stabiliti dal Comitato Etico e approvati come procedure sperimentali)	
Femmine	Età < 35 anni Nessuna precedente chemio- o radioterapia se età > 15 anni alla diagnosi (se età < 15 anni alla diagnosi è accettata una precedente chemioterapia non gonado-tossica) Realistica probabilità di sopravvivenza > 5 anni Alto rischio di insufficienza ovarica prematura (> 50%) Negatività per HIV, sifilide, epatite Assenza di figli e di stato di gravidanza Consenso informato
Maschi	Età fra 0 e 16 anni Alto rischio di infertilità (> 80%) Incapacità alla produzione di un adeguato campione di liquido seminale Assenza di patologie testicolari pre-esistenti clinicamente rilevanti (es. criptorchidismo) Negatività per HIV, sifilide, epatite Consenso informato

Nei maschi: per i pazienti in stadio pre-puberale si possono utilizzare sia strategie di protezione *in situ* delle gonadi sia la rimozione del tessuto con successiva crio-conservazione. La protezione *in situ* include la modificazione del micro-ambiente ormonale, in modo da rendere la gonade insensibile agli effetti del trattamento. Nonostante i risultati promettenti di studi su roditori con la somministrazione di analoghi dell'LHRH o steroidi sessuali (5), questo approccio non ha offerto protezione delle gonadi negli umani. Non esistono, quindi, al momento interventi farmacologici che possano proteggere dal danno il tessuto testicolare pre-puberale. La rimozione del tessuto gonadico, da trapiantare successivamente al trattamento, potrebbe essere un'opzione alternativa, ma l'unico studio che ha analizzato l'effetto di tale tecnica negli umani non ha riportato un ripristino della fertilità. Un'altra metodica alternativa potrebbe essere rappresentata dalla coltura *in vitro* del tessuto o degli spermatozoni, ma non si è ancora riusciti a riprodurre nell'uomo i risultati ottenuti sui modelli murini (6).

Nelle femmine: nelle bambine e nelle giovani adolescenti la stimolazione ovarica tendenzialmente è inappropriata; l'opzione maggiormente disponibile è la crio-conservazione del tessuto ovarico. Questo tipo di procedura però è molto invasiva, in quanto necessita di anestesia generale e di rimozione chirurgica del tessuto ovarico (biopsia del tessuto corticale o ovariectomia); la terapia anti-neoplastica, però, può essere iniziata immediatamente dopo la chirurgia, causando quindi solo un minimo ritardo. L'utilizzo successivo del tessuto ovarico generalmente richiede un ulteriore intervento chirurgico per trapiantare il tessuto precedentemente asportato. Sono state descritte in letteratura circa 40 nascite (sia da IVF che da concepimento naturale) dopo questo tipo di procedura; è inoltre descritta una gravidanza successiva al trapianto di tessuto ovarico in sito diverso dalla pelvi (7). La percentuale di nati vivi dopo il trapianto di tessuto ovarico sembra attestarsi attorno al 20%, nonostante che nella maggior parte delle donne il tessuto ovarico riprenda la sua funzione. Un problema chiave che va valutato in questi casi è la possibilità di reimpiantare anche cellule maligne, soprattutto in alcune neoplasie, quali la leucemia. È stato descritto come il trapianto di tessuto ovarico in pazienti pre-puberi possa portare alla pubertà spontanea, ma non può essere questa l'indicazione all'esecuzione di tale tecnica.

CONCLUSIONI

Le tecniche di preservazione della fertilità ormai conosciute e utilizzate sono la crio-conservazione degli embrioni e del liquido seminale e la vitrificazione degli ovociti. Nonostante sia tuttora sperimentale, la crio-conservazione del tessuto ovarico è attualmente ampiamente proposta e utilizzata; questa tecnica verrà probabilmente ancora maggiormente offerta a bambine e adolescenti per le quali la stimolazione dell'ovaio è inappropriata.

Tutti gli interventi sperimentali nei bambini devono essere considerati etici solo se terapeutici; queste considerazioni si applicano in particolare allo sviluppo di tecniche di conservazione del tessuto testicolare, in quanto ancora non è noto come utilizzarlo successivamente.

Sono necessarie maggiori informazioni accurate riguardanti la fertilità a lungo termine dei pazienti neoplastici, in quanto i dati disponibili sono risultato di piccoli studi. Dato che la maggior parte dei giovani uomini e donne trattati per neoplasie non va incontro a sterilità, la sfida deve essere quella di trovare dei metodi per individualizzare al meglio il rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson R, Mitchell R, Kelsey TW, et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 556-67](#).
2. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [2005, 62: 738-44](#).
3. de Rooij DG, van de Kant HJ, Dol R, et al. Long-term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male rhesus monkey. *Biol Reprod* [2002, 66: 486-94](#).
4. van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, et al. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* [2008, 90: 2245-50](#).
5. Carmely A, Meiorow D, Peretz A, et al. Protective effect of the immunomodulator AS101 against cyclophosphamide-induced testicular damage in mice. *Hum Reprod* [2009, 24: 1322-9](#).
6. Valli H, Phillips BT, Shetty G, et al. Germline stem cells: toward the regeneration of spermatogenesis. *Fertil Steril* [2014, 101: 3-13](#).
7. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* [2013, 9: 735-49](#).
8. Peccatori F. Problematrice relative alla fertilità e alla procreazione nel paziente oncologico. [Endowiki](#).