

RISCHIO ONCOLOGICO IN BAMBINI NATI DA PMA

Introduzione

Le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) si dividono in:

- I livello: inseminazione intra-uterina (*Intrauterine Insemination – IUI*);
- II livello: fecondazione *in vitro* con trasferimento dell'embrione (*In Vitro Fertilization and Embryo Transfer– FIVET*) e iniezione intra-citoplasmatica dello spermatozoo (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection – ICSI*);
- III livello: FIVET e ICSI eseguite dopo estrazione testicolare di spermatozoi (*testicular sperm extraction – TESE*).

Gli embrioni ottenuti mediante tecniche *in vitro* possono essere trasferiti in utero allo stadio di clivaggio (dopo 3 giorni dal prelievo ovocitario) oppure allo stadio di blastocisti (dopo 5 giorni). Nel caso in cui vi fossero embrioni soprannumerari o in alcune condizioni cliniche nella quali non è raccomandato il trasferimento dell'embrione (rischio di iperstimolazione ovarica, endometrio non idoneo), gli embrioni vengono crio-congelati.

L'ultima relazione dell'Istituto Superiore di Sanità, relativo al 2017, ha evidenziato come un numero sempre crescente di coppie (in totale 78.366) siano state complessivamente trattate con tecniche di PMA (1). Di conseguenza, c'è sempre maggiore interesse nei confronti della salute dei bimbi nati in seguito a questi trattamenti. Ad oggi, sono presenti dati contrastanti in merito agli esiti neonatali e ostetrici, con alcune segnalazioni di aumentato rischio di malformazioni congenite in seguito all'utilizzo di tecniche di II-III livello (2), non confermate da altri studi (3).

Lo studio

Un recente studio danese ha indagato il potenziale rischio di tumore nei nati da PMA (4). In particolare, sono stati valutati, tramite la consultazione del registro delle nascite in Danimarca, 1.085.172 bambini nati dal 1996 al 2013, identificando i nati da concepimento spontaneo e da cicli di PMA. La maggior parte delle nascite (83.9%) riguardava coppie con donne fertili, mentre il 16.1% si riferiva a donne con problemi di fertilità; di queste, il 51.5% (n = 89.981) aveva dovuto ricorrere all'utilizzo di tecniche di PMA.

Sono stati indagati vari aspetti, tra cui il tipo di tecnica utilizzata (IUI, FIVET o ICSI), il trattamento farmacologico cui erano state sottoposte le donne (clomifene citrato, gonadotropine estrattive o ricombinanti, progesterone, estrogeni) e il trasferimento di embrioni a fresco o dopo congelamento.

Complessivamente, la diagnosi di tumore è stata riscontrata nello 0.2% dei bambini: 29.2% leucemia, 10.9% linfoma, 24.3% tumori del sistema nervoso centrale, 5.9% tumori del sistema nervoso simpatico e 29.7% altre forme di tumore. La diagnosi di tumore non risultava associata alla condizione di infertilità femminile, al tipo di trattamento (I, II o III livello), né ai farmaci utilizzati. Una sub-analisi dei dati mostrava un **aumento della prevalenza di neoplasie in bimbi nati dopo trasferimento di embrioni congelati** rispetto ai nati da donne fertili (14/3356 vs 1876/910.291). Complessivamente, l'aumento del rischio era **di 2.4 volte** considerando tutti i tumori (0.4% vs 0.2%), di 2.9 considerando le leucemie e di 7.8 considerando i tumori del sistema nervoso centrale.

Gli autori concludono che i bimbi nati dopo trasferimento di embrioni congelati sembrerebbero avere un rischio maggiore di neoplasie durante l'infanzia, rispetto ai nati da coppie fertili.

Commento

Lo studio, basato su oltre 1 milione di bambini nati, non evidenzia nessuna correlazione tra patologie neoplastiche e tecniche di PMA, dato rassicurante per tutte le coppie che utilizzano queste tecniche per realizzare il loro progetto genitoriale e per gli operatori in tale settore. Ha però dimostrato un lieve, ma significativo, aumento del rischio di tumore con l'utilizzo di embrioni congelati. Gli stessi autori hanno tuttavia sottolineato la fragilità del risultato: in primo luogo, solo una delle diverse sub-analisi effettuate, basata su un campione più ristretto, ha evidenziato l'incremento del rischio di tumore nei cicli in cui sono stati utilizzati embrioni congelati. Tale sub-analisi rappresenta un'evidenza molto limitata, poiché si riferisce a un'unica nazione e non è stata corretta per **fattori confondenti**, quali età materna e paterna, fumo in gravidanza, familiarità per neoplasie. Inoltre, non si può escludere che altri fattori non direttamente correlati al congelamento embrionale possano aver influenzato il risultato. Infine, il congelamento lento utilizzato negli anni



della raccolta dei dati è una tecnica obsoleta non più in uso, oggi sostituita dalla “vitrificazione”.

In **conclusione**, dallo studio emerge che la stimolazione ormonale, le tecniche di fecondazione *in vitro* e la coltura embrionaria non rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie infantili; per quanto riguarda l'aumentato rischio legato al trasferimento di embrioni congelati, sono necessarie ulteriori valutazioni su campioni più grandi, tenendo in considerazione anche i fattori confondenti. Infine, i risultati di questo lavoro andranno eventualmente confermati da ulteriori studi multicentrici.

Bibliografia

1. 13° report di attività dei centri di procreazione medicalmente assistita. [2017](#).
2. Wen J, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* [2012, 97: 1331-7.e1-4](#).
3. Nelson SM, et al. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med* [2011, 8: e1000386](#).
4. Hargreave M, et al. Association between fertility treatment and cancer risk in children. *JAMA* [2019, 322: 2203-10](#).
5. Mazzilli F, Delfino M, Mazzilli R. Procreazione medicalmente assistita. [Endowiki](#).