

Effetti delle terapie oncologiche sulla sfera sessuale: come tutelare la fertilità femminile – Seconda parte

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Come proteggere la fertilità

La maternità è una componente essenziale dell'identità sessuale femminile. La perdita della fertilità, secondaria a chirurgia, chemio o radioterapia (pelvica o total body) lede a fondo il senso di femminilità e può causare una perdita motivazionale sostanziale del desiderio sessuale ("Che senso ha avere rapporti se non posso più avere un figlio?").

Sfortunatamente, le donne in età fertile, trattate per tumore, ricevono raramente informazioni adeguate su quanto le cure oncologiche possano ledere il loro potenziale riproduttivo e su come preservare la fertilità *prima* di iniziare il trattamento oncologico. Un'informazione appropriata è pertanto essenziale *prima* di iniziare la terapia.

I medici e gli operatori sanitari dovrebbero conoscere le principali opzioni protettive della fertilità attualmente disponibili per informare la donna (e la coppia!) e metterla in condizione di fare la scelta ottimale nonostante il dramma emotivo e decisionale che una donna con diagnosi recente di tumore sta vivendo. Dramma tanto più intenso e pervasivo quanto più la donna è giovane e quanto più sono irrealizzati i suoi principali obiettivi esistenziali (completare gli studi; formare una coppia stabile, gratificante dal punto di vista affettivo, erotico ed esistenziale; avere un figlio; realizzarsi professionalmente).

Un'adeguata informazione –per contenuti e tempistica rispetto alle cure oncologiche– su come proteggere la fertilità avrebbe un impatto positivo formidabile sulla donna e sul suo stato psicoemotivo per molteplici ragioni:

1. Le dà informazioni concrete su come agire con la massima probabilità di protezione della fertilità ovarica;
2. Chiarisce gli spazi reali di possibile successo procreativo futuro;
3. Le dà un sostanziale e potentissimo messaggio di speranza: "Se proteggono la mia fertilità, vuol dire che è vero che potrò guarire e avere un figlio, dopo";
4. La rassicura che la gravidanza dopo trattamento oncologico non sembra modificare la prognosi.

Le opzioni attuali includono:

- **crioconservazione dell'embrione**, attualmente l'approccio più efficace. L'embrione umano è molto resistente ai danni possibili causati dalla crioconservazione. La percentuale di sopravvivenza dopo scongelamento varia tra il 35 e il 90% a seconda dei centri di riferimento, mentre la percentuale di impianto riuscito in utero varia tra l'8 e il 30%. Se sono disponibili più embrioni, il tasso di gravidanza cumulativo può arrivare a più del 60%. La percentuale di "bimbi in braccio", di parti riusciti dopo embryo-transfer utilizzando embrioni crioconservati è del 18-20%.
I limiti includono: la necessità di fecondazione in vitro prima di iniziare i trattamenti oncologici e un partner presente e disponibile a questa scelta. Non è inoltre praticabile nelle bambine o nelle adolescenti.
- **crioconservazione di tessuto ovarico**: è una modalità molto promettente di dare una chance realistica di protezione della fertilità alla donna affetta da cancro. La crioconservazione di "strisce" (strips) di corticale dell'ovaio è un metodo veloce, facile, poco costoso di salvare gli ovociti e ha già dato luogo alle prime gravidanze. Gli ovociti primordiali contenuti nei follicoli immaturi della corticale dell'ovaio sono molto più resistenti alla crioconservazione rispetto agli ovociti maturi, perché hanno un metabolismo relativamente inattivo. Altri vantaggi includono la velocità nella programmazione e realizzazione del prelievo, minimo ricovero, nessuna necessità di stimolazione ormonale, numero molto maggiore di follicoli e relativi ovociti salvati, con nettamente maggiore potenziale di fertilità, tanto maggiore quanto più giovane è la donna [dati recentissimi (Hamish et Al, 2010) indicano che le donne perdono quasi il 90% degli ovuli prima dei trent'anni, e il 97% prima dei quarant'anni]. E' inoltre l'unico metodo adatto anche alle bambine prepuberi e alle adolescenti che necessitano di chemioterapia o radioterapia total body o pelvica.
I limiti: pochi, sono inerenti alla necessità di ottimizzare ulteriormente il numero di ovociti vitali ottenibili
- **trattamento con analoghi del GnRH (gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRH-alfa)**. L'obiettivo è tenere a riposo l'ovaio mediante la soppressione delle gonadotropine ipofisarie, così da ridurre la vulnerabilità ovocitaria ai chemioterapici. Ricerche preliminari suggeriscono che questo possa proteggere la

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

fertilità.

I limiti: I dati di Oktay et al (2007) nelle donne con tumore alla mammella ER positivi hanno mostrato una significativa capacità di questo trattamento nel ridurre l'amenorrea post-chemioterapia e l'esaurimento follicolare di cui è epifenomeno. Il trattamento può indurre sintomi menopausali anche severi (per esempio vampate) per la durata della terapia. L'esperienza è comunque preliminare e non consente pareri conclusivi.

- **crioconservazione di ovociti maturi (dopo stimolazione con gonadotropine).** E' una tecnica più problematica rispetto alla crioconservazione dello sperma o dell'embrione. Il primo problema è la sensibilità dell'ovocita al congelamento, che, insieme agli agenti crioprotettivi, può danneggiare il citoscheletro e aggravare la già alta incidenza di aneuploidia dell'embrione umano. L'esposizione agli agenti crioprotettivi aumenta la resistenza della zona pellucida e richiede l'iniezione di sperma intracitoplasmatica (ICSI), come precauzione. La fecondazione deve essere realizzata nelle prime 3-5 ore dopo lo scongelamento, quando l'ovocita è ancora fertile. Comunque, con l'introduzione dell'ICSI e tecniche di congelamento più sofisticate, il tasso di gravidanze riuscite con bimbi in braccio è del 2%, molto più bassa della percentuale di fecondazione in vitro (IVF) con ovociti freschi.

I limiti: la paziente oncologica in genere non riesce a fare più di una stimolazione per aumentare la maturazione ovocitaria, perché ogni ciclo richiede più settimane e la donna sente del pari l'urgenza di iniziare senza ritardi i trattamenti oncologici. Il successo del metodo dipende anche dal numero di ovociti congelati (se < 10 la probabilità di successo è minima).

- **crioconservazione di ovociti immaturi dopo la maturazione in vitro** (senza stimolazione di gonadotropine). Gli ovociti sono recuperati dopo stimolazione in vitro da aspirati follicolari o tessuto fresco ma prima che sia comparso il follicolo dominante, durante la fase medio-follicolare di un normale ciclo mestruale.

I limiti: la scelta del tempo ottimale del prelievo. Il tasso di gravidanza in donne con ovaio policistico (e quindi con alto numero di follicoli che iniziano la maturazione spontanea) è intorno al 25-30%, ma con un alto tasso di aborti spontanei.

Conclusioni

L'eccellente crescita dei tassi di sopravvivenza in molti tipi di tumore rende imperativo sostanziale il concetto di qualità di vita con una maggiore attenzione alla sessualità fisica, e non solo all'affettività, nonché alla protezione della fertilità. La condivisione con gli oncologi delle conoscenze su questi fronti è il primo passo affinché la pianificazione della strategia terapeutica sia sempre più attenta non solo alla sopravvivenza, ma ad una vita che recuperi la sua pienezza, anche di piacere fisico e procreativo, se desiderati dalla donna e dalla coppia.

Bibliografia essenziale

Al-Azzawi F, Palacios S
Hormonal changes during the menopause
Maturitas. 63: 135-7; 2009

Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG et al.
Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue
Human Reprod. 10: 2266-2272; 2008

Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G et al.
Female Androgen Insufficiency: the Princeton Consensus Statement on Definition, Classification and Assessment
Fertil. Steril. 77: 660-665; 2002

Bachmann GA, Leiblum SR
The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review
Menopause 11: 120-30; 2004

Blumenfeld Z.
How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries
Oncologist 12: 1044-1054; 2007

Chian RC, Buckett WM, Tulandi T and Tan SL.
Prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin priming before immature oocyte retrieval from

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

unstimulated women with polycystic ovarian syndrome
Hum Reprod 15: 165-170; 2000

Dennerstein L, Lehert P, Guthrie JR, Burger HG.
Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis
Menopause 14: 53-62; 2007

Dittrich R, Mueller A, Maltaris T, et al.
Hormonal and histologic findings in human cryopreserved ovarian autografts
Fertil Steril. 91: 1503-6; 2009

Frey BN, Lord C, Soares CN.
Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates
Menopause Int. 14: 123-8; 2008

Gosden RG.
Prospects for oocyte banking and in vitro maturation
J Natl Cancer Inst Monogr 34: 60-63; 2005

Graziottin A.
Sexual function in women with gynaecologic cancer. A review
Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics, 2: 61-68; 2001

Graziottin A. Dennerstein L. Alexander J.L. et al.
Classification, etiology, and key issues in female sexual disorders
In: Porst H. Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006, p. 305-314

Graziottin A. Rovei V.
Sexuality after breast cancer
In: Incrocci L. (Guest Ed.), Cancer and sexual function, European Journal of Sexual Health, 16, 292-298; 2007

Graziottin A. Serafini A. Palacios S.
Aetiology, diagnostic algorithms and prognosis of female sexual dysfunction
Maturitas 63, 2: 128-134; 2009

Graziottin A. Serafini A.
Depression and menopause: why antidepressants are not enough?
Menopause Int. 15: 76-81; 2009

Hamish W, Wallace B, Kelsey TW.
Human ovarian reserve from conception to the menopause
PlosOne 5 (1), 2010

Kingsberg SA, Simon JA, Goldstein I.
The current outlook for testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women
J Sex Med. 5: 182-93; 2008

Lachowsky M, Nappi RE.
The effects of oestrogen on urogenital health
Maturitas 20; 63 (2): 149-51; 2009

Maltaris T, Beckmann MW, Dittrich R.
Fertility preservation for young female cancer patients. Review
In Vivo. 23: 123-30; 2009

Martin JR, Patrizio P.
Options for fertility preservation in pediatric populations undergoing cancer chemotherapy
Pediatr Endocrinol Rev. 6: 306-14; 2009

North American Menopause Society – Position Statement

Effetti delle terapie oncologiche sulla sfera sessuale: come tutelare la fertilità femminile - Seconda parte

Testo della Lettura tenuta al Corso ECM di aggiornamento in Oncologia Medica su "La gestione del paziente oncologico: effetti collaterali delle cure oncologiche e terapie di supporto", organizzato dall'Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli, 17-18 giugno 2010

DRAFT COPY – SOLO PER USO PERSONALE

Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010
Menopause: 17, 2, 242-255, 2010

Oktay K, Sonmezer M, Oktem O et al.
Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury
Oncologist 12: 1055-1066; 2007

Seli E and Tangir J.
Fertility preservation options for female patients with malignancies
Curr Opin Obstet Gynecol. 173: 299-308; 2005

Sonmezer M, Shamonki MI and Oktay K.
Ovarian tissue cryopreservation: benefits and risks
Cell Tissue Res 322: 125-132; 2005