

Crioconservazione gameti e tessuto ovarico



**Centro di medicina della riproduzione umana
e crioconservazione gameti**

Per tutti gli operatori in ambito sanitario coinvolti nel percorso di cura dei pazienti oncologici è necessario ricordare che il successo di un programma integrato di preservazione della fertilità si basa su ambiti fondamentali quali informazione, ricerca e multidisciplinarietà. La preservazione della fertilità in oncologia è però anche una sfida culturale, che impegna sempre più medici e pazienti e richiede conoscenza, consapevolezza e corretta comunicazione per fornire al paziente un counselling dedicato e l'invio ai Centri di Preservazione della Fertilità. Il seguente opuscolo è stato creato con l'obiettivo di sensibilizzare la popolazione e gli operatori sanitari sull'argomento e fornire quegli strumenti conoscitivi di base che possano consentire di non tralasciare il tema della fertilità durante il percorso iniziale di cura dei pazienti oncologici.

Centro di Medicina della Riproduzione e Crioconservazione dei gameti di Brunico

La diagnosi di cancro comporta il passaggio in secondo piano di molti obiettivi che ci si prefissa nella vita, come ad esempio la possibilità di costruire una famiglia ed avere dei figli. L'unico obiettivo veramente concreto, in questo momento, sembra essere quello di ristabilire prima possibile il proprio stato di salute.

Grazie all'implementazione delle tecniche di screening e delle metodiche di diagnosi precoce, nonché ai progressi compiuti in ambito terapeutico, oggi il cancro è molto più curabile rispetto a 30 anni fa. Il miglioramento della prognosi solleva la questione relativa all'impatto delle terapie oncologiche nei confronti della fertilità e cosa si potrebbe fare per preservarla. Le diverse forme di trattamento del cancro (chirurgia, chemioterapia o radioterapia) non solo portano alla rimozione o alla distruzione delle cellule tumorali, ma possono anche danneggiare le cellule germinali (ovuli e spermatozoi), tanto da determinare un vero e proprio stato di infertilità in una fase della vita potenzialmente fertile. Il danno alle cellule germinali può essere parziale o completo, temporaneo o permanente, a seconda del tipo e dell'intensità del trattamento e dell'età biologica del soggetto interessato.

Oltre alle indicazioni oncologiche, vi sono anche situazioni in cui, per cause autoimmuni, genetiche, chirurgiche o endocrine (ormonali), è necessario discutere con i pazienti misure volte a proteggere o preservare la fertilità.

La medicina moderna offre diverse opzioni per raggiungere la genitorialità dopo la guarigione dalla malattia oncologica o alla stabilizzazione di una malattia cronica che limita considerevolmente la fertilità.

Se a causa di gravi malattie la fertilità fosse così fortemente compromessa da non consentire una gravidanza ottenuta con i propri gameti (ovuli o spermatozoi), dal 2014 in Italia è possibile anche offrire le tecniche di fecondazione eterologa, ovvero tecniche di laboratorio basate procreazione medicalmente assistita ma mediante l'utilizzo di ovuli o spermatozoi di un donatore/donatrice.

La protezione della fertilità nell'uomo

La neoplasia può indurre effetti diretti o indiretti sulla spermatogenesi:

- i primi sono causati dalla patologia stessa che può influenzare la funzione dell'apparato riproduttivo mediante alterazioni ormonali e metaboliche
- mentre i secondi sono determinati dagli effetti negativi associati alla chemio e radioterapia. Tale effetto si correla a sterilità permanente o temporanea

Inoltre, l'epitelio seminifero, come tutti i tessuti ad elevato ricambio cellulare, è estremamente sensibile alle radiazioni ionizzanti che possono indurre gravi danni al DNA. Infatti, la chemioterapia e la radioterapia oltre a bloccare la spermatogenesi, inducono, con meccanismi diversi, frammentazione del DNA con conseguenti alterazioni cromosomiche e geniche responsabili di sterilità, aborti e malformazioni fetali.

Per questo motivo è importante rivolgersi alla Banca del Seme presso i Centri pubblici di crioconservazione dei gameti prima di iniziare le diverse terapie oncologiche.

Il congelamento (crioconservazione) degli spermatozoi maschili è un metodo consolidato che consente di preservare la fertilità maschile. Il campione seminale viene raccolto tramite masturbazione e gli spermatozoi ottenuti subiscono il processo di congelamento in azoto liquido a -

196 °C, bloccando così il metabolismo degli spermatozoi per un tempo indefinito. In alcune condizioni il paziente viene invitato a sottoporsi a più raccolte in modo da ottenere una quantità di seme raccolto sufficiente al completamento del futuro progetto familiare.

Una volta superata la malattia, gli spermatozoi possono essere nuovamente scongelati e utilizzati per fecondare gli ovuli. Per questo scopo è necessaria la fecondazione medicalmente assistita (fecondazione esterna - ICSI), grazie alla quale gli ovociti della donna possono essere fecondati direttamente con gli spermatozoi scongelati.

Nel caso in cui non fossero presenti spermatozoi direttamente nel liquido seminale sarebbe possibile in casi selezionati sottoporre i pazienti a tecniche più invasive di recupero degli spermatozoi direttamente dal testicolo come, ad esempio, l'aspirazione con ago sottile (TESA – Testicular Sperm Aspiration) o la biopsia testicolare (TESE – Testicular Sperm Extraction).

Per i **pazienti pre-puberi** (prima della pubertà) il panorama delle possibilità è molto limitato e l'unica procedura attualmente disponibile consisterebbe nella biopsia testicolare e successiva crioconservazione, eseguita, tra l'altro, soltanto in alcuni centri di ricerca europei altamente specializzati. La difficoltà correlata a questa tecnica sperimentale è legata alla fase di reimpianto nel testicolo del tessuto prelevato. In prossimità della pubertà, qualora le condizioni psicofisiche del ragazzo lo consentissero si potrebbe invitare quest'ultimo, in accordo con i genitori/tutori, ad un tentativo di raccolta mediante masturbazione.

Preservazione della fertilità femminile

L'entità del danno delle terapie antitumorali al potenziale riproduttivo femminile è variabile e dipende dall'età della paziente, dal tipo di trattamento, dalla dose somministrata e dalla riserva follicolare ovarica di partenza.

Per poter preservare la fertilità femminile, sono disponibili diverse opzioni prima dell'avvio delle terapie oncologiche. Tali metodi sono più complessi e richiedono più tempo rispetto a quanto detto per la preservazione della fertilità maschile. La scelta del metodo dipende dal tipo di malattia, dall'urgenza di iniziare la terapia oncologica, dall'età del paziente e dalle condizioni di vita.

Utilizzo di GnRH analoghi in concomitanza a chemioterapia: Il blocco temporaneo della produzione di ormoni sessuali da parte dei cosiddetti **analoghi del GnRH** fa sì che gli ovociti entrino in uno stato di "riposo", rendendoli meno sensibili alle tossine cellulari contenute nella chemioterapia. Il metodo è semplice, ma al momento non esiste alcuna prova scientifica che dimostri in che misura protegga effettivamente le uova dormienti. Tuttavia, studi su larga scala mostrano tassi di gravidanza significativamente più elevati tra le donne nel gruppo trattato con analoghi del GnRH ed una minore probabilità di insorgenza di menopausa precoce.

Crioconservazione ovocitaria: Il congelamento (crioconservazione) degli ovuli è preceduto da un trattamento medico di stimolazione con ormoni e l'estrazione degli ovuli tramite un piccolo intervento chirurgico (aspirazione follicolare). Prima del trattamento è necessario chiarire con i medici curanti (in particolare con gli oncologi) se questa tecnica possa essere proposta alla paziente sulla base della diagnosi, della prognosi generale, della previsione di riduzione del patrimonio di ovociti a causa della terapia oncologica indicata e dei tempi a disposizione per la pianificazione. Relativamente a questo punto la cooperazione con il team di oncologia è fondamentale, in quanto alcuni tumori necessitano l'avvio immediato delle cure e dunque il centro di Sterilità non avrebbe la possibilità di concludere una stimolazione ormonale (durata di ca. 15-20 giorni), mentre altre patologie possono permettere un tempo di attesa tra diagnosi e inizio delle terapie molto più lungo (in alcune circostanze sarebbe anche possibile svolgere due cicli di prelievo degli ovociti consecutivi).

L'ovulo è molto più sensibile dello spermatozoo, quindi le possibilità di fecondazione, impianto e gravidanza dopo lo scongelamento sono più basse. I fattori decisivi per il successo sono l'età della

paziente al momento del prelievo degli ovociti e il numero di ovociti prelevati, nonché, in caso di fecondazione, l'esame del liquido seminale del partner.

Crioconservazione del tessuto ovarico: Il congelamento del tessuto ovarico consente di conservare un gran numero di ovuli immaturi, poiché sono più resistenti alle basse temperature rispetto agli ovuli maturi. È l'unica tecnica di crioconservazione applicabile nelle pazienti pre-puberi (prima della pubertà). Per quanto riguarda le pazienti adulte, richiede una riserva ovarica sufficiente ed è pertanto consigliata solo in caso di età inferiore ai 30 anni e, in casi eccezionali, inferiore ai 35 anni che non possono per svariate motivazioni sottoporre alla stimolazione ormonale finalizzata alla crioconservazione degli ovociti. Tramite una procedura laparoscopica in anestesia generale, il tessuto viene rimosso da una delle ovaie, congelato e poi trapiantato nuovamente nell'ovaia o nella fossetta ovarica una volta curato il cancro. Può essere eseguito indipendentemente dal ciclo e non comporta alcun ritardo rilevante nella terapia oncologica.

La tecnica è fortemente controindicata in caso di tumori con elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) per il rischio di persistenza nel tessuto di cellule maligne che potrebbero potenzialmente riattivare la malattia dopo eventuale trapianto.

La crioconservazione del tessuto ovarico è ormai un metodo consolidato per ripristinare la fertilità e l'attività ormonale dopo un trattamento contro il cancro, sebbene mantenga per certi versi ancora la propria natura di tecnica sperimentale. Secondo quanto riportato dalle più recenti linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica), la ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene nel 90-100% dei casi ma la sua durata è ancora limitata (media 5 anni). Ad oggi sono nati nel mondo ca. 130 bambini dopo autotrapianto di tessuto ovarico di cui almeno 2 in Italia.

Trasposizione ovarica (ooforopessi): Per tutti i casi per i quali fosse necessaria la radioterapia della regione pelvica, sarebbe possibile spostare le ovaie il più lontano possibile dal campo di irradiazione mediante una breve procedura laparoscopica in anestesia, riducendo così al minimo l'effetto dannoso delle radiazioni sulle ovaie.

Prenotazione di un appuntamento

Per la crioconservazione degli spermatozoi maschili, è possibile ottenere un appuntamento con breve preavviso chiamando il numero 0474 581 840. Preventivamente alla crioconservazione sono richiesti i seguenti marcatori di infezione (prelievo eseguito entro 90 giorni dalla raccolta seminale): HIV, HBV-Reflex, Anti-HCV, TPHA.

All'appuntamento è necessario portare con sé la propria cartella clinica e un documento valido.

Le donne riceveranno un appuntamento di consulenza a breve termine (0474 581840), durante il quale verranno discusse le diverse opzioni. Per la consulenza devono essere già disponibili il valore attuale dell'AMH – Ormone anti-mulleriano (per la determinazione della riserva ovocitaria) e gli esiti di marcatori di infezione quali HIV, HBV-Reflex, Anti-HCV e TPHA (validità massima 90 giorni). Si consiglia idealmente di inviare in anticipo via e-mail (sterilita-amb-brunico@asdaa.it) la documentazione medica con diagnosi, prognosi e terapia pianificata presso nostro centro, per offrire una consulenza più mirata possibile ed un inizio rapido del trattamento.

Costi

Il Centro di Medicina della Riproduzione e Crioconservazione dei Gameti di Brunico è una struttura pubblica, autorizzata per la cura della popolazione della provincia autonoma di Bolzano e delle regioni limitrofe. In conformità con la disposizione di legge sulla libera scelta del medico, anche le persone provenienti dal resto del Paese hanno la possibilità di usufruire dei servizi del centro.

Il servizio esercita secondo il principio di uguaglianza, senza distinzioni di razza, lingua, religione, condizioni sociali ed economiche.

Per la crioconservazione (congelamento) degli spermatozoi maschili corrispondente alla prestazione 69.92.B, è richiesta una partecipazione alle spese sanitarie di 34,00 €. I pazienti in possesso di un'esenzione valida per malattie o terapie che limitano la fertilità sono esenti dal pagamento.

La crioconservazione degli ovuli afferisce alla prestazione relativa al prelievo ovocitario. In caso di un'esenzione valida per patologie o terapie che limitano la fertilità, la paziente è esente dal pagamento del ticket di 36,15 €.

La crioconservazione del tessuto ovarico viene fatturata nell'ambito del ricovero per laparoscopia, pertanto, i costi del servizio di conservazione saranno addebitati alla paziente solo dopo 1 anno.

Per il servizio di crioconservazione è prevista una partecipazione alle spese di 200,03 € all'anno per gli spermatozoi maschili, degli ovociti e del tessuto ovarico a partire dal primo anno dal deposito.

Per i **soggetti residenti in Alto Adige** che sono ad **alto rischio di infertilità o che soffrono di patologie che richiedono terapie dannose per la fertilità**, il servizio di conservazione dei gameti **è gratuito nei seguenti casi**:

- **Gameti maschili: fino alla completa guarigione**, ovvero alla ripresa della spermatogenesi, che può essere accertata mediante uno **spermiogramma di controllo**. I pazienti con esenzione ticket 048 sono esclusi dalla compartecipazione ai costi per un periodo di 5 anni; in caso di accertato mancato recupero della spermatogenesi, il periodo di esclusione può essere rinnovato. Se i controlli dovessero dimostrare una completa guarigione e il paziente intende per motivazioni personali proseguire la conservazione, verrà addebitata una quota annuale di 100 €.

- **Gameti femminili (cellule uovo) e tessuto ovarico**: se la donna sceglie di sottoporsi a tecniche di procreazione assistita in caso di guarigione certificata, sarà esonerata dal contributo alle spese delle prestazioni di procreazione assistita, compresi i farmaci, **fino al raggiungimento dei 46 anni di età**, entro il numero massimo di cicli stabilito dalla normativa vigente. Se la donna decide di non ricorrere alle tecniche di fecondazione artificiale in caso di recupero certificato, ma desidera comunque procedere con la conservazione, verrà addebitata una quota annuale di 100 €.

I pazienti non residenti in Alto Adige devono sostenere personalmente i costi del servizio di deposito.

Linee guida

I servizi forniti dal Centro di Medicina della Riproduzione e Crioconservazione dei Gameti di Brunico vengono offerti in ottemperanza a quanto riportato dalla Legge 40/2004, dal D.L. 191/2007 e dal D.L. 16/2010, nonché dalle linee guida ivi contenute, dalle delibere della Giunta regionale, dal Comitato etico e dal Comitato etico della Provincia autonoma di Bolzano.

Controllo di qualità

Il Centro di Medicina della Riproduzione e Crioconservazione dei Gameti di Brunico è certificato secondo la norma ISO 9001. Periodici audit interni ed esterni garantiscono un continuo miglioramento della qualità.

Riunioni periodiche del team, formazione interna e partecipazione a corsi di aggiornamento nazionali e internazionali garantiscono un elevato standard qualitativo dei servizi offerti.

Il personale medico e non medico è tenuto alla riservatezza e alla necessaria discrezione nei rapporti personali e nel trattamento dei dati personali.

Bibliografia

Linee guida DGKG OEGGG SGGG 2017

Der blaue Ratgeber: Kinderwunsch und Krebs

Linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) 2022

Sito del Ministero della Salute