

**ONCO048**

The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n.12/2024

# ONCOHUB

---

**PRESERVARE LA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI  
SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTITUMORALE:  
STRATEGIE E PROSPETTIVE FUTURE**

Amalia Forte, Ph.D.



## PRESERVARE LA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTITUMORALE: STRATEGIE E PROSPETTIVE FUTURE

Amalia Forte, Ph.D.

Ogni giorno nel nostro Paese vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti con età <40 anni, pari a circa il 3% del numero totale di casi. I più comuni tipi di tumore in questo specifico sottogruppo di pazienti sono il tumore del testicolo, il melanoma, il tumore della tiroide, quello del colon-retto e il linfoma non-Hodgkin per quanto riguarda gli uomini, e il carcinoma mammario, il melanoma, il tumore della tiroide, quella del colon-retto e della cervice uterina per quanto riguarda le donne<sup>1</sup>.

Grazie all'intensa attività di ricerca degli ultimi anni, le terapie oncologiche di nuova generazione hanno prolungato in maniera significativa la sopravvivenza dei pazienti, che possono ora essere curati con successo anche in caso di malattia avanzata. Questa nuova situazione implica una diversa prospettiva quando pazienti giovani con una malattia oncologica ricevono una consulenza in merito alla possibilità di creare una famiglia in futuro. Tuttavia, numerosi trattamenti antitumorali possono avere effetti negativi sulla fertilità dei pazienti. Inoltre, alcune terapie, anche se non compromettono la fertilità, possono indurre malformazioni nel feto o rendere altamente sconsigliabile l'allattamento al seno. Infine, ex pazienti oncologici possono essere riluttanti a programmare una gravidanza per il timore di una recidiva del tumore o di una trasmissione ereditaria della suscettibilità a sviluppare tumori. Di fatto, esistono sindromi tumorali ereditarie con un esordio frequente in pazienti in giovane età che sono portatori di specifiche mutazioni anche nella linea germinale<sup>2</sup>. Tutti questi fattori possono indurre un pesante disagio psico-sociale nei pazienti oncologici, anche a causa dello spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza nei Paesi occidentali e non solo, legato a un'evoluzione di idee, stili di vita, aspettative e aspirazioni degli individui, e in particolare delle

donne<sup>3</sup>. In tali circostanze, prima e durante il percorso terapeutico antitumorale, e nel successivo follow-up, è fondamentale il supporto di un team multidisciplinare costituito da oncologo, genetista, ginecologo ed eventuali altri medici di riferimento per informare e rendere consapevoli i pazienti oncologici e i loro familiari o caregiver dell'eventuale tossicità dei trattamenti oncologici sui tessuti riproduttivi o sul feto, della possibile attuazione di protocolli mirati alla conservazione della fertilità, e per proporre un'attenta programmazione di un'eventuale gravidanza alla risoluzione della patologia oncologica.

**La conservazione della fertilità è definita come l'implementazione di strategie mediche e procedure di laboratorio volte a salvaguardare la prole genetica di adulti o bambini a rischio di infertilità<sup>4</sup>.**

La letteratura scientifica attualmente disponibile descrive diverse strategie attuabili per la conservazione della fertilità nei pazienti oncologici in età riproduttiva e nei pazienti in età pediatrica di entrambi i sessi. Tali strategie sono particolarmente efficaci se messe in atto prima del trattamento antitumorale: Ad esempio:

- 1) si può ricorrere preventivamente a banche del seme e degli ovociti o degli embrioni fecondati, oppure a congelamento del tessuto ovarico o testicolare;
- 2) a seconda del tipo e stadio del tumore, si può fare ricorso a interventi chirurgici che preservino l'utero e almeno una delle ovaie;
- 3) si può ricorrere a terapie che attuino la soppressione ovarica, bloccando temporaneamente la produzione di estrogeni da parte delle ovaie e di conseguenza proteggendo queste ultime da eventuali danni indotti dal trattamento chemioterapico.

Esaminiamo di seguito in maggior dettaglio le principali strategie di conservazione della fertilità oggi attuate nei soggetti di sesso maschile e femminile con patologia oncologica.

### **Strategie per la conservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche**

Secondo dati a livello globale, ogni anno circa 120.000 ragazze di età compresa tra 0 e 19 anni ricevono una diagnosi di tumore. I tumori più comuni in questa fascia d'età sono quelli ematologici, seguiti da quelli del sistema nervoso centrale (ad es. il neuroblastoma), e quelli ossei (ad es. il sarcoma di Ewing)<sup>5</sup>. A questi dati si aggiungono quelli relativi alle pazienti di età <40 anni, dove si osserva un'incidenza maggiore per il carcinoma mammario, il tumore alla cervice, il melanoma, e il tumore alla tiroide<sup>6</sup>. Il carico legato ai tumori infantili è fortemente correlato alla ricchezza di un Paese, con un'alta incidenza nei Paesi ad alto reddito, ma una mortalità maggiore nei Paesi a basso reddito<sup>5</sup>. Le donne in età riproduttiva che ricevono una diagnosi di tumore necessitano di un'assistenza completa riguardo fertilità e gravidanza a causa del **possibile effetto gonadotossico del trattamento antitumorale**, anche in caso di tumori che non coinvolgono direttamente il tessuto ovarico<sup>7</sup>. Dopo la chemioterapia e/o la radioterapia, le donne presentano un rischio maggiore di insufficienza ovarica e menopausa precoce, oltre a fibrosi, atrofia e lesioni vascolari negli organi riproduttivi. Nella **radioterapia pelvica**, la dose totale stimata di radiazioni sufficiente ad aumentare il rischio di insufficienza ovarica precoce e danni gravi all'utero è di 20 Gy. Inoltre, i **regimi chemioterapici con agenti alchilanti**, come la ciclofosfamide e il busulfano, comportano un rischio maggiore di tossicità ovarica e infertilità<sup>4,7</sup>.

Sono possibili diverse strategie di conservazione della fertilità da attuare tempestivamente prima dei trattamenti antitumorali. Attualmente, le principali tecniche per la conservazione della fertilità nelle donne adulte includono il **congelamento degli embrioni e quello degli ovociti maturi**. Questi metodi richiedono un trattamento di **stimolazione ovarica**, implicando una

preesistente maturazione ormonale e quindi lo sviluppo dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie. Il congelamento degli embrioni dopo la raccolta degli ovociti viene effettuato con successo in tutto il mondo e resta un'opzione importante per le pazienti oncologiche con un partner, mentre la crioconservazione degli ovociti maturi può essere un'opzione per le donne anche senza partner. Il fattore principale che può influenzare l'esito della crioconservazione degli ovociti è la loro complessità strutturale, in quanto gli organelli subcellulari degli ovociti sono più sensibili al danno da freddo rispetto agli embrioni pre-impianto<sup>8</sup>. Gli ovociti maturi devono essere prelevati dopo stimolazione ovarica con gonadotropine. Ciò può presentare alcuni svantaggi, in particolare quando è necessario avviare rapidamente la chemioterapia. Per evitare ritardi nel trattamento e ridurre l'esposizione ad alti livelli di estradiolo, è stata sviluppata la **tecnica della maturazione *in vitro* degli ovociti in condizioni controllate**, utilizzando un mezzo contenente siero, gonadotropine ed estradiolo. I dati relativi ai tassi di fecondazione, agli esiti delle gravidanze e al tasso di nati vivi per le pazienti sottoposte a maturazione *in vitro* degli ovociti sono ancora limitati, e sono necessarie maggiori evidenze. Si tratta comunque di una nuova strategia importante anche per pazienti giovani non candidate alla stimolazione ovarica<sup>9</sup>. Altri metodi recenti e sperimentali per la conservazione dei gameti includono la **crecita follicolare *in vitro* e il trapianto di follicoli isolati**<sup>8</sup>. Inoltre, un approccio promettente è basato sull'**uso di cellule staminali ovariche** (*ovarian stem cells*, OSC), che potrebbero supportare la neo-ovogenesi, rappresentando così un nuovo modello di medicina rigenerativa per i futuri programmi di conservazione della fertilità in oncologia<sup>10</sup>.

Per le ragazze in età prepuberale, in cui mancanza di maturazione ormonale e la concomitante necessità di iniziare immediatamente il trattamento oncologico pongono delle particolari difficoltà, l'unica opzione praticabile è il congelamento del tessuto ovarico tramite laparoscopia, con la possibilità di un autotrapianto futuro. Il congelamento del tessuto ovarico può coinvolgere frammenti della corteccia ovarica oppure l'intero ovaio e può avvenire tramite congelamento lento standard o

vitrificazione, di più recente introduzione. A differenza delle tecniche convenzionali, questa alternativa non richiede preparazione ormonale e può essere eseguita in qualsiasi momento.

La tecnica del congelamento del tessuto ovarico per le pazienti oncologiche più giovani ha finora dato risultati promettenti<sup>4</sup> e offre anche il vantaggio di ripristinare una funzionalità ormonale nelle pazienti in seguito all'autotrapianto.

Dati recenti indicano un tasso di nati vivi superiore al 35% in seguito ad autotrapianto di tessuto ovarico congelato<sup>11</sup>. Nonostante questi risultati incoraggianti, persistono due limiti fondamentali nella metodologia di congelamento e autotrapianto del tessuto ovarico. Innanzitutto, nelle donne adulte, è stata osservata una perdita di oltre il 50% dei follicoli a causa del danno ischemico e ossidativo durante il trapianto di tessuto ovarico. Inoltre, potrebbe esserci la possibilità di reintrodurre nel corso dell'autotrapianto cellule cancerose o tessuto tumorale presente nel campione congelato<sup>4</sup>.

Questo rischio è particolarmente pronunciato per i tumori che interessano direttamente il tessuto delle gonadi, come i tumori ematologici<sup>4</sup>. Pertanto, è importante continuare ad ottimizzare il processo di congelamento del tessuto ovarico ed esplorare alternative al trapianto per le pazienti di giovane età, come lo sviluppo di sistemi *in vitro* per la crescita e la maturazione dei follicoli primordiali al fine di ottenere ovociti fecondabili. Queste strategie potrebbero eliminare la necessità del trapianto di tessuto ovarico, riducendo così i rischi associati.

Un metodo alternativo e non invasivo per preservare la fertilità nelle pazienti oncologiche, in particolare laddove il congelamento degli embrioni non è consentito dalla legge, è la **protezione farmacologica della gonatotossicità indotta da chemioterapia**. In particolare, gli **analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine** (*gonadotrophin-releasing hormone analogues*, GnRHa), detti anche bloccanti ipotalamici, agiscono sopprimendo l'ormone luteinizzante e la produzione di estradiolo. Ciò porta ad un milieu estrogenico che in teoria protegge le ovaie dalla gonatotossicità della chemioterapia<sup>9</sup>.

Le sperimentazioni cliniche condotte finora su questo approccio non hanno prodotto risultati univoci e non vi sono dati che confermano un aumento significativo del tasso di nascite, ma solo dati che considerano marcatori intermedi di fertilità, come l'amenorrea, i biomarcatori della riserva ovarica e i livelli ormonali. Pertanto, in attesa di ulteriori studi, la somministrazione di GnRHa dovrebbe essere considerata sperimentale e proposta alle pazienti unitamente ad altri metodi di conservazione della fertilità<sup>9</sup>.

## Strategie per la conservazione della fertilità nei pazienti oncologici di sesso maschile

Nei pazienti oncologici di sesso maschile è importante preservare, quando possibile, sia la funzionalità sessuale che quella riproduttiva. In merito alla sfera riproduttiva, la crioconservazione di spermatozoi da attuare tempestivamente prima dei trattamenti antitumorali chemio o radioterapici è considerata una pratica standard per la preservazione della fertilità ed è ampiamente disponibile. Sia l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) che l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) riconoscono e raccomandano la **crioconservazione del liquido seminale come metodo consolidato di conservazione della fertilità negli uomini**. Idealmente, si incoraggiano i pazienti a produrre campioni di liquido seminale che possono essere crioconservati prima dell'inizio della terapia oncologica. È generalmente accettato che, con spermatozoi normozoospermici, non vi sia alcun limite di tempo per la durata della crioconservazione. Per prevenire ritardi nel trattamento del tumore, è importante affrontare la questione della conservazione della fertilità abbastanza precocemente, in modo che il paziente possa raccogliere un campione di liquido seminale. I campioni di liquido seminale vengono di solito ottenuti tramite masturbazione, vibrostimolazione del pene, elettroeiaculazione ed estrazione di spermatozoi dall'epididimo e dal testicolo<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda i pazienti in età prepuberale, è noto che sia la chemioterapia che la radioterapia possono danneggiare il tessuto testicolare immaturo (*immature testicular tissue*, ITT). Approcci sperimentali condotti finora in modelli animali prevedono il prelievo e la crioconservazione di ITT tramite congelamento lento controllato o vitrificazione, seguito poi da autotrapianto<sup>13</sup>. Si auspica per il futuro l'istituzione di un protocollo ottimale di crioconservazione e autotrapianto dell'ITT anche in soggetti umani in età prepuberale candidati a terapie gonatotossiche.

## Conclusioni

Il tema della conservazione della fertilità riveste oramai un ruolo centrale nei percorsi terapeutici dei pazienti oncologici in età pediatrica o fertile. Le linee guida dell'ASCO per la conservazione della fertilità nei pazienti oncologici sottolineano la responsabilità degli operatori sanitari nel discutere la conservazione della fertilità come parte del processo formativo e di consenso informato del/della paziente, prima di iniziare la terapia antitumorale<sup>13</sup>. Tuttavia, studi anche recenti indicano che il tema della fertilità nei pazienti oncologici viene talvolta trattato in maniera inadeguata, e i pazienti vengono così privati della possibilità di accedere a

procedure efficaci prima del trattamento antitumorale<sup>6</sup>. È pertanto importante **lavorare anche su educazione e formazione degli operatori sanitari, affinché possano informare in maniera esaustiva i pazienti oncologici sulle opzioni di conservazione della fertilità**, sui rischi e benefici di ciascuna di esse e facilitare il loro accesso ai diversi servizi, riducendo al minimo un eventuale conflitto decisionale. Infine, considerato che l'**immunoterapia** (che stimola la reazione antitumorale del sistema immunitario

del paziente tramite l'uso di inibitori del checkpoint immunitario [ICI]), e le **terapie mirate** (dirette contro mutazioni e riarrangiamenti tumore-specifici) **stanno rivoluzionando il trattamento delle patologie oncologiche**, sarà importante valutare con attenzione l'effetto delle nuove strategie terapeutiche sulla fertilità dei pazienti oncologici, considerato ad esempio che gli ICI possono potenzialmente influenzare il livello di infiammazione, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e gli equilibri ormonali<sup>11,15</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Linee guida AIOM "Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici", Edizione 2020.
2. Helgadottir H, Matikas A, Fernebro J, et al. Fertility and reproductive concerns related to the new generation of cancer drugs and the clinical implication for young individuals undergoing treatments for solid tumors. *Eur J Cancer*. 2024 May; 202: 114010. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114010.
3. Zabak S, Varma A, Bansod S, Pohane MR. Exploring the Complex Landscape of Delayed Childbearing: Factors, History, and Long-Term Implications. *Cureus*. 2023 Sep 30; 15 (9): e46291. doi: 10.7759/cureus.46291.
4. Marco A, Gargallo M, Ciriza J, et al. Current Fertility Preservation Steps in Young Women Suffering from Cancer and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 15; 25 (8): 4360. doi: 10.3390/ijms25084360.
5. <https://gco.iarc.fr/today/en>
6. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading-Two>
7. Barioni JC, Gozzo TO. Fertility preservation counseling for women of reproductive age diagnosed with cancer: an integrative review. *JBRA Assist Reprod*. 2024 Mar 26. doi: 10.5935/1518-0557.20230074.
8. Peccatori FA, Pup LD, Salvagno F, et al. Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2012 Jun; 7 (3): 197-202. doi: 10.1159/000339671.
9. Das M, Son WY. In vitro maturation (IVM) of human immature oocytes: is it still relevant? *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Nov 22; 21 (1): 110. doi: 10.1186/s12958-023-01162-x.
10. Silvestris E, D'Oronzo S, Petracca EA, et al. Fertility Preservation in the Era of Immuno-Oncology: Lights and Shadows. *J Pers Med*. 2024 Apr 19; 14 (4): 431. doi: 10.3390/jpm14040431.
11. Marin L, Bedoschi G, Kawahara T, Oktay KH. History, Evolution and Current State of Ovarian Tissue Auto-Transplantation with Cryopreserved Tissue: a Successful Translational Research Journey from 1999 to 2020. *Reprod Sci*. 2020 Apr; 27 (4): 955-962. doi: 10.1007/s43032-019-00066-9.
12. Ramirez-Fort MK, Kardoust-Parizi M, Flannigan R, et al. Preservation of male fertility in patients undergoing pelvic irradiation. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2024 Feb 16; 28 (6): 835-845. doi: 10.5603/rpor.98731.
13. Sung ZY, Liao YQ, Hou JH, et al. Advancements in fertility preservation strategies for pediatric male cancer patients: a review of cryopreservation and transplantation of immature testicular tissue. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Apr 18; 22 (1): 47. doi: 10.1186/s12958-024-01219-5.
14. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1; 31 (19): 2500-10. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
15. Helgadottir H, Matikas A, Fernebro J, et al. Fertility and reproductive concerns related to the new generation of cancer drugs and the clinical implication for young individuals undergoing treatments for solid tumors. *Eur J Cancer*. 2024 May; 202: 114010. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114010.