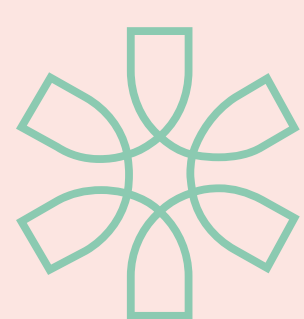




PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ FEMMINILE

CONOSCERE PER SCEGLIERE



Genera
dalla scienza alla vita

INTRODUZIONE

Ad oggi, la crioconservazione ovocitaria è riconosciuta dalle società scientifiche internazionali come la metodica d'elezione per preservare la fertilità delle donne in età post-puberale, ma questa possibilità rimane ancora oggi poco conosciuta e consigliata per le pazienti.

Con questo opuscolo, vogliamo quindi provare a colmare questa mancanza di informazioni sull'argomento e fornire un aiuto a tutti gli specialisti per agevolare l'accesso delle pazienti al percorso del congelamento degli ovuli prima che possa verificarsi una riduzione sostanziale della funzionalità ovarica.



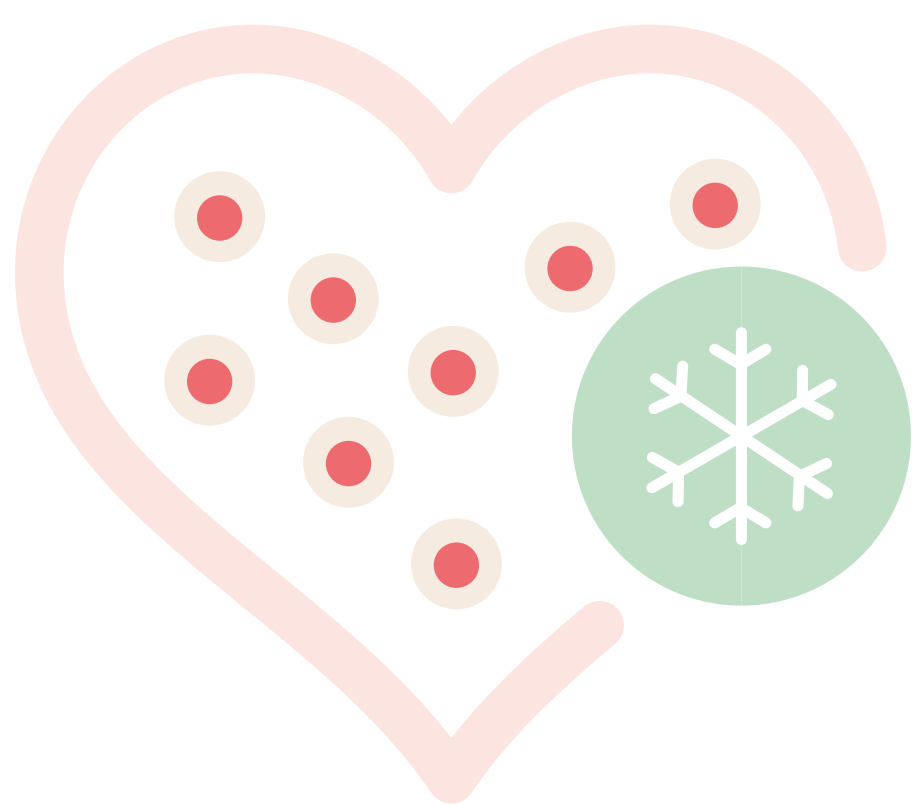
20 DOMANDE/RISPOSTE

**per dare a tante donne la
possibilità di “conoscere per
scegliere” e preservare il loro
sogno di maternità.**

01

Quali sono le principali indicazioni alla crioconservazione ovocitaria?

Il congelamento degli ovociti può essere indicato per **scopi clinici**, per esempio per malattie oncologiche o ginecologiche come endometriosi severa, **rischio di menopausa precoce**, o **motivi prettamente personali**.



In questo secondo caso si parla di “**social egg freezing**” e riguarda le donne che desiderano posticipare la ricerca di una gravidanza in un momento successivo della propria vita.

PATOLOGIE NEOPLASTICHE

In Italia, nel 2023 ci sono stati 395.000 casi di tumore, di cui 187.000 riguardavano le donne. Il progresso delle cure e l’attenzione alla prevenzione hanno portato ad un progressivo aumento dei tassi di sopravvivenza dei pazienti, ma soprattutto per le donne più giovani è importante che una volta superate le cure per la malattia, non si trovino ad affrontare la perdita della capacità riproduttiva, che può variare rispetto

all'età della donna, al tipo di trattamento oncologico e dalla riserva ovarica della paziente.

Da un punto di vista psicologico, la prospettiva di perdere il potenziale riproduttivo può aumentare lo stress che le pazienti si trovano ad affrontare e a peggiorare la qualità di vita.

PATOLOGIE GINECOLOGICHE

La preservazione della fertilità è sicuramente indicata in quelle donne che devono sottoporsi a terapie chirurgiche per il trattamento dell'endometriosi severa, per rimuovere formazioni cistiche o solide alle ovaie, o nelle donne a rischio di fallimento ovarico prematuro (POF). Tutte queste pazienti corrono un rischio aumentato di forte riduzione o esaurimento della funzione ovarica, anche in giovanissima età.

ENDOMETRIOSI SEVERA

È una patologia benigna che può portare ad una seria compromissione della fertilità. Si stima che circa il 10-15% della popolazione femminile in età riproduttiva soffra di una qualche forma di endometriosi.

In Italia, le donne con diagnosi conclamata di endometriosi sono almeno 3 milioni. Il picco si verifica tra i 25 e i 35 anni, ma la patologia può comparire anche in fasce d'età più giovani.

Il carattere progressivo della malattia, può portare a una graduale distruzione del tessuto ovarico sano e quindi a una riduzione della riserva ovarica, che può essere compromessa anche nei casi di interventi chirurgici di asportazione di cisti endometrioidiche. La letteratura riporta una riduzione della riserva ovarica dopo trattamento chirurgico variabile tra il 30 e il 44% in presenza di cisti bilaterali (Llarena et al., 2019).

Pertanto, la crioconservazione ovocitaria è indicata in donne giovani con forme particolarmente aggressive o con formazioni cistiche voluminose (soprattutto se bilaterali) e andrebbe effettuata prima di sottoporsi ad intervento chirurgico.

MENOPAUSA PRECOCE

Le donne potenzialmente a rischio di entrare in menopausa precoce prima dei 40 anni e quindi a rischio di sterilità in giovane età la difficoltà a concepire spontaneamente inizia 10-12 anni prima della insorgenza della menopausa rappresentano circa l'1% della popolazione femminile, mentre sono circa il 10% le donne che entrano in menopausa tra 40 e 45 anni, per le quali la riduzione della fertilità potrebbe manifestarsi tra 30 e i 35 anni.

INDICAZIONI PERSONAL “SOCIAL FREEZING”

I ritmi della società moderna, la ricerca di affermazione professionale e l’attesa per un raggiungimento di una stabilità economica, o di un partner con cui condividere il progetto di genitorialità, possono indurre la donna a posticipare la ricerca di una gravidanza, con la conseguenza che l’età di donne che hanno avuto il primo figlio dopo i 35 anni pongono l’Italia come fanalino di coda in Europa.

Con la crioconservazione degli ovociti, le donne hanno uno strumento efficace per preservare la loro fertilità e consentire una pianificazione della gravidanza in relazione alle singole scelte di vita.



La cultura della preservazione della fertilità, un’opzione ormai consolidata in Paesi come la Spagna e il Regno Unito, sta iniziando a diffondersi anche fra le donne italiane, che danno sempre più importanza al prendersi cura della propria capacità riproduttiva nei tempi e nei modi più consoni. I numeri raccolti nei centri Genera relativi a donne che hanno crioconservato gli ovociti per motivi personali e non medici sono raddoppiati nel 2021 rispetto al 2019.



02

Quali sono i tumori più comuni nella popolazione femminile in età fertile?

In Italia tra le patologie neoplastiche più frequenti, il cancro al seno rappresenta quella che interessa il maggior numero di donne (55.900 casi circa, fonte AIRC 2023).

Altre patologie neoplastiche (nuovi casi ogni anno in Italia):

- tiroide;
- melanoma Cancro alla cervice uterina;
- linfoma di Hodgkin;
- cancro ovarico.

03

Tutte le terapie oncologiche mettono a rischio la fertilità?

Gli agenti chemioterapici e i trattamenti radio-terapici non agiscono tutti con la stessa aggressività e il rischio di perdere la fertilità dipende da diversi fattori come età al momento dell'inizio della terapia, tipo e dosaggio della chemioterapia, esposizione e dose della radioterapia (Salama et al., 2013; Lawrenz et al., 2016).

Il rischio di scomparsa del ciclo mestruale (menopausa) viene stimato essere variabile tra il 40% a 35 anni e l'80% a 40 anni. Il potenziale riproduttivo è invece fortemente compromesso nella quasi totalità delle pazienti.

La ripresa della regolarità mestruale dopo chemio/radioterapia purtroppo non sempre si associa ad una ripresa della fertilità, per cui è consigliabile sempre effettuare una crioconservazione degli ovociti prima dell'inizio di una chemio/radioterapia.

04

Esiste un limite di età alla conservazione degli ovociti?

La crioconservazione ovocitaria è una strategia efficace, in termini di rapporto costo-beneficio, se effettuata entro il compimento del 37esimo anno di età (Doyle et al., 2016).

Crioconservare ovociti dopo i 38 anni riduce significativamente le possibilità di ottenere una gravidanza (Cil et al., 2013), possibilità che si riducono ulteriormente in seguito al compimento del 40esimo anno di età. Il progressivo aumento dell'età della donna è, infatti, correlato con una significativa diminuzione della riserva ovarica (e quindi del numero di ovociti

disponibili) e con una riduzione della qualità intrinseca e della competenza degli ovociti rimasti.

Questi ovociti, se fecondati, possono dare origine ad embrioni con alterazioni cromosomiche che possono indurre ripetuti fallimenti nella ricerca di una gravidanza o un aumentato rischio di aborto. Questo è il motivo per cui la preservazione della fertilità offre concrete possibilità di ottenere una gravidanza a termine solo se effettuata in giovane età.

05

È possibile predire quale sarà il danno di una determinata terapia chirurgica o farmacologica sulla capacità riproduttiva?

Un'accurata valutazione della riserva ovarica è il primo passo per una stima del potenziale danno di una terapia chirurgica o farmacologica sulla capacità riproduttiva. Infatti, sebbene la riserva ovarica sia strettamente legata all'età della donna, si possono osservare delle notevoli variazioni anche tra donne appartenenti alla medesima fascia di età. Questa elevata variabilità individuale rende difficile la predizione del potenziale effetto del trattamento chirurgico o farmacologico sulla fertilità della singola paziente.

06

Quali sono le indagini necessarie per la valutazione della riserva ovarica?

Le indagini necessarie per la valutazione della riserva ovarica sono:

- la determinazione sierica dell'ormone anti-mulleriano (AMH) che può essere effettuata in qualunque momento del ciclo;
- la determinazione degli ormoni FSH e Estradiolo che può essere effettuata al 2° o il 3° giorno del ciclo (se compatibile con interventi chirurgici o terapie oncologiche);
- un'ecografia pelvica transvaginale con conta dei follicoli antrali.

Le indagini sulla riserva ovarica, dovrebbero essere eseguite prima di iniziare le terapie oncologiche. Un completo counseling della paziente sulla reale efficacia della preservazione della fertilità può essere effettuato solo dopo la valutazione della riserva ovarica. È necessaria, quindi, una stretta collaborazione tra il ginecologo esperto in Medicina della Riproduzione e l'oncologo.

07

Il prelievo degli ovociti prevede una terapia di stimolazione ormonale ovarica?

Il prelievo ovocitario prevede una terapia di stimolazione ovarica che è normalmente eseguita con la somministrazione dello stesso ormone che viene prodotto naturalmente dall'ipofisi per indurre la crescita e la maturazione del follicolo, l'ormone follicolo stimolante (FSH). Durante i protocolli di stimolazione ovarica, l'FSH viene somministrato per via sottocutanea per indurre il reclutamento di più follicoli, il cui numero è strettamente dipendente dalla riserva ovarica della donna.

08

La stimolazione ormonale ovarica può avere effetti negativi, peggioramenti o ricadute della malattia?

Ad oggi, non esistono evidenze dell'utilizzo dei farmaci per l'induzione dell'ovulazione e l'aumento dei tumori femminili come ad esempio il tumore del corpo uterino, cancro al seno o carcinoma mammario invasivo rispetto alla popolazione generale (Williams et al., 2018). La stimolazione ormonale non sembra avere nemmeno effetti negativi sul decorso della malattia tumorale o sull'insorgenza di eventuali recidive.



09

È possibile effettuare la stimolazione ormonale ovarica anche per le pazienti con tumori ormono-dipendenti?

La stimolazione ovarica porta ad un aumento del numero di follicoli e di conseguenza ad un aumento di estrogeni, i cui livelli sierici possono raggiungere valori anche 10-20 volte superiori a quelli di un ciclo fisiologico, per un periodo di tempo di circa 1 settimana – 10 giorni.

Il timore è dunque quello che gli elevati livelli di estrogeni possano portare ad un peggioramento della prognosi nelle pazienti con tumori ormono-dipendenti, ma una metanalisi condotta su 1.244 donne e 18.145 controlli ha segnalato addirittura un effetto protettivo della gravidanza (che vede livelli altissimi di estrogeni per nove mesi), in pazienti trattate dopo cancro della mammella con recettori estrogeno-positivi (Azim et al., 2011).

Tuttavia, per massima precauzione, allo scopo di ridurre i livelli di estrogeni durante la stimolazione ormonale, l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ha suggerito di associare all'ormone follicolo-stimolante, anche un farmaco inibitore dell'aromatasi che permette di tenere più bassi i livelli di estrogeni in pazienti con tumori ormono-dipendenti (Lambertini et al., 2016).

10

Quanti ovociti si possono ottenere in media da ogni ciclo di stimolazione?

Il numero degli ovociti che si può ottenere dopo stimolazione ormonale dipende unicamente dalla riserva ovarica della paziente.

Ogni mese, infatti, le donne mettono a disposizione un limitato numero di follicoli sui quale la stimolazione può agire inducendo il reclutamento anche di quei follicoli che fisiologicamente andrebbero incontro ad atresia. In media le donne in età riproduttiva mettono a disposizione 7-10 follicoli (e quindi ovociti) al mese.

11

Quanti ovociti devono essere conservati per avere le maggiori possibilità di ottenere una gravidanza?

L'efficacia della crioconservazione ovocitaria è influenzata dall'età della donna al momento della crioconservazione, dalla riserva ovarica (numero di ovociti a disposizione) e dall'indicazione al trattamento (Cobo et al., 2018). Si stima che la crioconservazione di un numero di ovociti pari a

15, se effettuata prima del compimento del 35esimo anno di età, possa sostenere una possibilità di successo dopo fecondazione in vitro pari al 60%; dopo i 35 anni tale possibilità si riduce al 38% circa. A tale scopo, qualora il tempo a disposizione lo consentisse, si può programmare una seconda stimolazione ovarica per aumentare il pool di ovociti disponibili (Ubaldi et al., 2016, Tsampras et al., 2017).

12

Quali sono le principali tecniche di crioconservazione?

Esistono due modalità di crioconservazione oocitaria:

Il congelamento lento

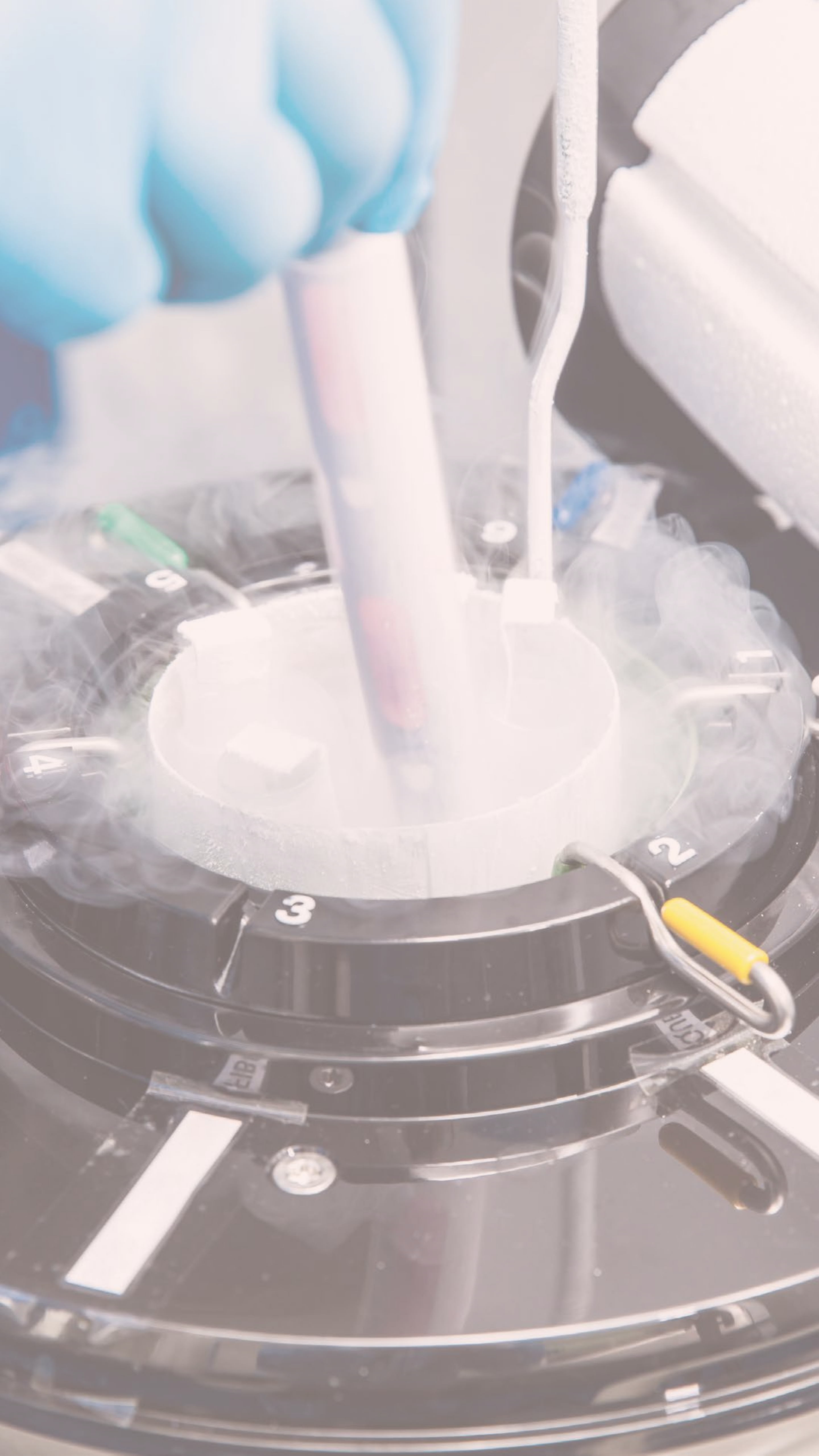
Il congelamento ultrarapido o “vitrificazione”

Le differenze tra le due metodiche sono principalmente relative alla diversa concentrazione di sostanze chiamate ‘crioprotettori’ utilizzate e alla velocità di raffreddamento delle cellule uovo.

Nel congelamento lento l’ovocita e l’ambiente circostante sono tenuti in “equilibrio” fino ad ottenere una solidificazione della soluzione crioprotettrice e la disidratazione cellulare con un progressivo e programmato raffreddamento del sistema (-0.3°C/min).

Nella vitrificazione il raffreddamento avviene in modo estremamente rapido ($-30.000\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$) sfruttando due aspetti chiave: l'immersione diretta degli ovociti in azoto liquido e l'utilizzo di elevate concentrazioni di sostanze crioprotettrici in volumi minimi. In questo modo si evita la formazione di cristalli di ghiaccio intracellulare, estremamente dannoso per la cellula.

Un'importante metanalisi che ha comparato i dati pubblicati in letteratura relativi alle due metodiche di crioconservazione ha dimostrato come la vitrificazione consenta di ottenere risultati significativamente superiori sia in termini di sopravvivenza ovocitaria che di gravidanza a termine rispetto al congelamento lento (Rienzi et al., 2016). Sulla base di tali evidenze scientifiche, la crioconservazione ovocitaria con il metodo della vitrificazione non viene più considerata una "tecnica sperimentale", ma una metodica valida e indicata come il "gold standard" tra le metodiche di preservazione delle fertilità femminile.



13

Con la crioconservazione degli ovociti quante possibilità si hanno di avere una gravidanza a termine dopo la guarigione?

Le possibilità di ottenere una gravidanza a termine dopo guarigione dipendono da tantissimi fattori, primi tra tutti l'età della donna al momento della crioconservazione e il numero degli ovociti crioconservati.

Si stima che le probabilità di ottenere un bambino allo scongelamento sia molto alta (circa 40%) in donne giovani (fino a 38 anni) con una buona riserva ovarica e purtroppo molto più bassa (circa 10%) in donne con età superiore ai 38 anni, specialmente in presenza di una riserva ovarica compromessa. Al momento dello scongelamento, come metodica di inseminazione può essere utilizzata solo la tecnica ICSI (microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo).

Il percorso di preservazione della fertilità per motivi personali o social freezing prevede ugualmente un protocollo di stimolazione ormonale da effettuare con specifici farmaci, il prelievo degli ovociti mediante un piccolo intervento chirurgico in sedazione, della durata di pochi minuti, e la loro crioconservazione per mantenerne inalterate le caratteristiche e poterli utilizzare anche molti anni dopo.

Il limite per l'utilizzo degli ovociti congelati, in Italia, resta comunque quello dell'età fertile di una donna, attorno ai 50 anni, e il consiglio medico è sempre di pensare a una gravidanza non troppo avanti con gli anni, per i rischi ostetrici ai quali una gestazione in età avanzata espone la donna.

14

Maturazione in-vitro di ovociti immaturi senza stimolazione ormonale: che cos'è? Come funziona?

La maturazione in-vitro di follicoli immaturi (IVM) è una tecnica sperimentale che consiste nel prelievo di ovociti immaturi da follicoli di 10-12 mm di diametro che poi vengono maturati in-vitro e quindi congelati. I risultati clinici riportati nel mondo con questa tecnica sono ancora limitati. Per questo motivo, nonostante sia stata descritta e proposta già da diversi anni, l'IVM viene utilizzata solo in pochissimi centri in Italia e nel mondo e principalmente nelle pazienti che hanno tanti follicoli (come nell'ovaio micropolicistico).

15

Esiste anche la possibilità di prelevare il tessuto ovarico (invece che ovociti) e reimpiantarli successivamente?

La prima gravidanza pubblicata dopo reimpianto ortotopico (nella stessa zona anatomica dell'ovaio) di tessuto ovarico criocconservato è avvenuta nel 2004 e da allora sono riportate nel mondo un centinaio di gravidanze ottenute in questo modo (Donnez et al., 2004, Anderson et al., 2017). Si tratta quindi di una metodica ancora sperimentale che richiede ulteriori studi clinici prima che possa essere validata l'applicazione clinica. Un grosso limite della tecnica è rappresentato dal rischio di re-impianto di cellule neoplastiche, soprattutto in caso di neoplasie ematologiche. D'altra parte la crioconservazione di tessuto ovarico rappresenta l'unica strategia di preservazione della fertilità nelle adolescenti e nelle bambine prepubere e permette il ripristino della funzione endocrina ovarica (anche se limitato nel tempo) nelle giovani donne.

16

Esiste un'adeguata informazione sulle tecniche di preservazione della fertilità femminile?

Se adeguatamente informate, migliaia di donne ogni anno potrebbero accedere ai trattamenti di preservazione della fertilità sia per indicazioni mediche che per motivi sociali. Esiste, tuttavia, un grave deficit di informazione che riguarda non solo le pazienti oncologiche in età riproduttiva, ma anche gli operatori del settore che di fronte ad una diagnosi di tumore sono portati a focalizzarsi unicamente sul trattamento della malattia. Nonostante ci siano opzioni molto valide a disposizione, la mancanza di un'adeguata informazione riduce le opzioni che la donna può avere a disposizione per l'ottenimento della gravidanza dopo la malattia e che si limitano principalmente alla possibilità di ricorrere alla donazione di ovociti o all'adozione.

17

È consigliabile un counseling psicologico quando si affronta un percorso complesso di questo tipo?

È fondamentale discutere della possibilità di preservare la fertilità con tutti i pazienti in età riproduttiva (maschi e femmine), qualora ci sia un rischio effettivo che la terapia porti a infertilità. È auspicabile che venga fornito un counseling

approfondito con un team multidisciplinare che includa l'oncologo, il ginecologo esperto in medicina della riproduzione e lo psicologo che risulta determinante nell'accompagnare e sostenere la paziente in questo percorso.

18

La crioconservazione degli ovociti come strategia di conservazione della fertilità è normata in Italia?

La crioconservazione degli ovociti non rientra tra le procedure previste dalla legge 40/2004 sulla Procreazione Medicalmente Assistita.

Si tratta di una metodica di autoconservazione e non di una procedura di Procreazione Medicalmente Assistita che prevede la partecipazione anche del partner maschile.



La conservazione di embrioni come forma di preservazione della fertilità in pazienti ammalate di tumore è consentita in Italia?

La conservazione degli embrioni al fine unico di preservare la fertilità di una donna non è una strategia consentita in Italia. La legge 40/2004 limita la possibilità di ricorrere al congelamento embrionario solo nei trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita in cui si dovessero produrre più embrioni di quelli necessari a massimizzare i risultati senza compromettere la salute della donna. Non è, quindi, possibile programmare un trattamento di fecondazione in vitro finalizzata alla preservazione della fertilità.

La crioconservazione embrionale, come metodica di preservazione della fertilità, comporterebbe anche una serie di problemi etici e morali e limiterebbe l'autonomia riproduttiva della donna.

20

Si possono conservare gli ovociti anche se non si ha un partner stabile?

Assolutamente sì, uno dei vantaggi del congelamento ovocitario (a differenza di quello embrionario) consiste proprio nella possibilità per le donne single di preservare la propria fertilità senza dover ricorrere al seme di un donatore o dover chiedere al partner del momento di essere aiutate in questo percorso. La crioconservazione ovocitaria come strategia di preservazione della fertilità consente alla donna di posticipare la scelta del partner maschile (futuro papà del tanto desiderato figlio) al momento del concepimento, dopo la guarigione dalla malattia, scelta che potrà essere effettuata in piena libertà e senza vincoli etici e morali.



Genera

dalla scienza alla vita



I NOSTRI CENTRI

GENERA ROMA

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Roma
offre trattamenti di I, II e III livello.

Dove siamo

c/o Clinica Valle Giulia S.r.l.
Via Giuseppe de Notaris, 2B
00197 Roma

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Manuela Pioppo

GENERA LIVET TORINO

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Livet Torino
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Via Tiziano Vecellio, 3
10126 Torino

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Francesca Bongioanni

GENERA NAPOLI

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Napoli
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Viale Maria Cristina di Savoia, 41
80122 Napoli

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Filippo Maria Ubaldi

GENERA VENETO

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Veneto
offre trattamenti di I, II e III livello.

Dove siamo

c/o Salus srl
Via Enrico Fermi, 1
36063 Marostica (VI)

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Bartolomeo De Vivo

GENERA UMBRIA

Il centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Umbria
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Via Papa Paolo VI, 2
06019 Umbertide (PG)

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Emanuela Migliorati

GENERA MILANO

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Milano
offre trattamenti di I livello.

Dove siamo

Via Cerva 25, 20122 Milano

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Simona Helda Vailati

GENERA CAGLIARI

Il Centro di Procreazione
Medicalmente Assistita
Genera Cagliari
offre trattamenti di I e II livello.

Dove siamo

Via Edward Jenner, 19/21
09021 Cagliari

 800.81.69.69

Dir. Sanitario: Valeria Caredda

