

# La preservazione della fertilità nella paziente oncologica

Giovanna Sighinolfi

CENTRO DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA,  
CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA

---

## ABSTRACT

{ITA} La preservazione della fertilità prima di un trattamento oncologico è cruciale per l'effetto gonadotossico di molte terapie. Il problema che spesso si pone è, però, la necessità di non poter posticipare le cure. La tecnica maggiormente utilizzata è il congelamento di ovociti. Normalmente la stimolazione ovarica inizia all'inizio della fase follicolare e questo fa sì che, a seconda della fase del ciclo mestruale in cui la donna si presenta, possano passare fino a 6 settimane prima di aver concluso la stimolazione. Recenti acquisizioni sulla fisiologia delle ondate follicolari hanno portato alla formulazione di nuovi protocolli di stimolazione ovarica che permettono di ridurre i tempi prima delle cure oncologiche.

{ENG} Fertility preservation before cancer treatment is crucial due to the cytotoxic effect of cancer therapy. However the physician must balance the need of fertility preservation with the risk of delaying cancer therapy. Controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation is the most preferred method for fertility preservation. Conventionally, ovarian stimulation is initiated at the beginning of follicular phase; this methodology may require 2-6 weeks depending on the women's menstrual cycle phase at time of preservation. Recent knowledge on follicular waves lead to new protocols to facilitate the start of ovarian stimulation.

---

## INTRODUZIONE

**I**l tema della preservazione della fertilità nella paziente oncologica prima del trattamento per la patologia tumorale è emerso nell'ultima decade come un problema di rilevanza emergente e fa parte dell'approccio globale e multidisciplinare alla paziente. In un questionario dato a giovani donne sopravvissute al cancro, il 77,6% di queste ha dichiarato che l'aver avuto la possibilità di preservare la fertilità prima del trattamento oncologico è stato molto importante per affrontare la patologia stessa [1].

Negli USA si stima che circa il 6% delle pazienti che riceve una diagnosi di tumore invasivo ha meno di 45 anni [2]. L'alta incidenza di tumori in donne in età riproduttiva porta di conseguenza alla necessità di un bisogno crescente di tecniche di preservazione della fertilità e questo ovviamente è tanto più vero in questo momento storico in cui si posticipa sempre più l'età di ricerca della gravidanza. Nel contempo aumenta il numero delle pazienti sopravvissute a un tumore grazie a diagnosi precoci e a trattamenti più efficaci tanto che più dell'80% delle pazienti di età inferiore a 45 anni sopravvive dopo il tumore [3].

I trattamenti per le patologie tumorali sono molto spesso citotossici e hanno come conseguenza una più o meno marcata deplezione della riserva ovarica con conseguente infertilità o menopausa precoce. Tutti i farmaci chemioterapici sono in grado di bloccare i follicoli in crescita e questo è il motivo per cui le pazienti che fanno chemioterapia hanno quasi sempre un'amenorrea transitoria durante il periodo delle cure. Se il pool di follicoli primordiali non è stato danneggiato in maniera irreversibile, dopo circa 3-6 mesi dalla fine del trattamento,

con lo sviluppo di nuovi follicoli, la funzione ovarica e con essa le mestruazioni ritornano [4]. Fra i chemioterapici, gli agenti alchilanti sono quelli maggiormente gonadotossici. Anche la radioterapia sulla pelvi è altamente lesiva sulla gonade e causa un severo danno sul numero degli ovociti, che si traduce per molte donne in una insufficienza ovarica precoce [5]. Tuttavia il danno ovarico post trattamento dipende dalla riserva ovarica e dall'età della paziente: quanto più la paziente è giovane e la riserva ovarica è alta, tanto minore sarà il rischio di insufficienza ovarica dopo le cure [6].

Nelle pazienti a rischio di severa riduzione della riserva ovarica post terapia o, ancor peggio, di insufficienza ovarica precoce, è utile l'applicazione di tecniche di preservazione della fertilità, quali la criopreservazione di ovociti o embrioni (nei Paesi in cui la Legge lo consente), la criopreservazione di tessuto ovarico e la soppressione ovarica con l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) [7]. Il congelamento di ovociti o embrioni è a tutt'oggi l'unica tecnica di preservazione della fertilità riconosciuta come efficace dall'American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Tutti gli altri metodi sono ancora considerati sperimentali [8].

La stimolazione ovarica controllata (COS) con gonadotropine, che precede il congelamento di ovociti, si utilizza per raggiungere livelli sovralfisiologici di ormoni durante la fase di reclutamento follicolare al fine di superare il processo di selezione di un unico follicolo dominante e permettere il reclutamento di una coorte maggiore di follicoli. La somministrazione di gonadotropine (normalmente FSH) permette di mantenere i livelli di FSH al di sopra del valore soglia dell'FSH permettendo lo sviluppo di multipli follicoli [9]. Le gonadotropine sono di solito

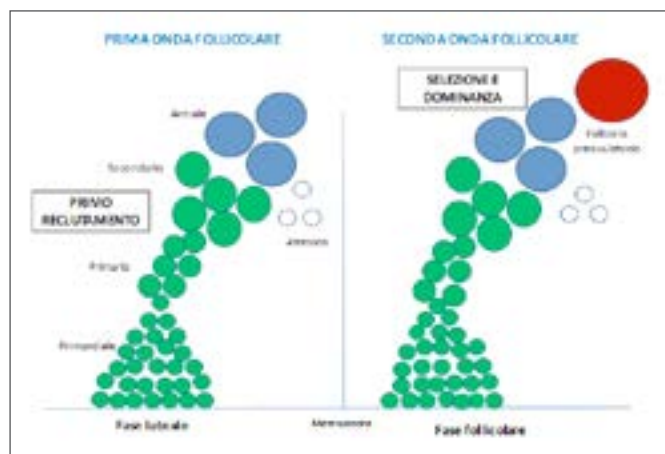


Fig. 1 - Il meccanismo delle onde follicolari che organizzano la selezione del follicolo per l'ovulazione

somministrate a partire dall'inizio della fase follicolare (secondo o terzo giorno del ciclo mestruale) per circa 10-12 giorni. Nuove conoscenze sulla funzione ovarica e, in particolare, la teoria di uno sviluppo ciclico dei follicoli durante il ciclo mestruale ha portato allo sviluppo di nuovi protocolli di stimolazione e, in particolare, al concepimento di protocolli che possono essere iniziati in un giorno qualsiasi del ciclo mestruale (protocolli random-start). Questi nuovi approcci sono utilissimi nelle pazienti oncologiche che possono presentarsi all'attenzione del medico in un giorno qualunque del ciclo mestruale e che hanno spesso pochi giorni a disposizione prima di iniziare le cure antitumorali. Se per queste pazienti si utilizzasse un protocollo di stimolazione standard con partenza all'inizio della mestruazione ci sarebbe un significativo ritardo nell'inizio delle cure oppure la preservazione della fertilità non sarebbe praticabile per lo scarso tempo a disposizione.

#### LA FUNZIONE OVARICA DURANTE IL CICLO MESTRUALE

**N**ell'ovaio della donna ci sono due tipi di follicoli: preantrali (primordiali, primari, secondari, terziari) e antrali.

Lo sviluppo dei follicoli preantrali è gonadotropino-indipendente ed è probabilmente controllato da un meccanismo di tipo atocrino/paracrino, mentre quello dei follicoli antrali è gonadotropino-dipendente. La crescita follicolare (dallo stadio di primordiali a preantrali) è continuo, ma meno dell'1% dei follicoli primordiali presenti alla nascita nell'ovaio verrà ovulato; la maggior parte, infatti va incontro ad atresia.

I follicoli antrali sono presenti durante tutto il ciclo mestruale. Studi istologici, endocrinologici ed ecografici hanno dimostrato che durante il ciclo mestruale vengono reclutate diverse coorti o "onde" di follicoli [11].

Un'"onda" è una coorte di follicoli in crescita più o meno del medesimo diametro. Si pensa che durante il ciclo mestruale siano presenti due onde follicolari (figura 1): la prima durante la fase luteale e la seconda durante la fase follicolare. Le donne con ciclo mestruale più lungo possono avere addirittura tre onde follicolari [12].

Il follicolo dominante che si sviluppa nell'onda finale ovulerà, mentre le onde precedenti sono anovulatorie. Le onde follicolari sono ovviamente presenti anche nelle donne che si sotto-

pongono a stimolazione ovarica [13].

Un'onda follicolare può essere reclutata in qualunque momento da una certa concentrazione di FSH sopra il valore soglia per un adeguato periodo di tempo. La durata di questa presenza dei valori dell'FSH al di sopra della soglia è fondamentale nel determinare il numero di follicoli reclutati dalla coorte. Questo processo è noto come "finestra dell'FSH": se l'FSH rimane al di sopra del valore soglia per poco tempo viene normalmente reclutato un solo follicolo. Se invece la finestra dell'FSH sopra tale valore è più lunga, si ha una crescita follicolare multipla, come accade durante la stimolazione ovarica. Una finestra dell'FSH particolarmente lunga permette la crescita di multipli follicoli attraverso ondate follicolari consecutive [9].

#### PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE OVARICA CON INIZIO RANDOM O IN FASE LUTEALE

**C**ome detto precedentemente, la stimolazione ovarica convenzionale inizia in fase follicolare precoce con la somministrazione di gonadotropine per circa 9-14 giorni e di un agonista o antagonista del GnRH per inibire l'ovulazione spontanea. La scelta di un protocollo terapeutico piuttosto che un altro è dettata dalla preferenza del singolo professionista oltre che dall'urgenza di iniziare il trattamento oncologico, tenendo conto che i protocolli che prevedono gli agonisti del GnRH comportano la somministrazione di gonadotropine per un tempo maggiore. L'utilizzo degli antagonisti del GnRH ha significativamente ridotto l'intervallo fra il momento in cui la paziente si presenta al clinico e l'inizio della terapia antitumorale a causa della minore soppressione che si ha con gli antagonisti [14].

La teoria della presenza di multiple ondate follicolari e di conseguenza la possibilità di poter iniziare la stimolazione in qualunque momento del ciclo è molto allettante nel setting oncologico dove il tempo a disposizione è spesso scarsissimo. Infatti se la paziente oncologica si presenta in fase luteale, la stimolazione con gonadotropine può essere iniziata in qualunque momento una volta accertata l'ovulazione, senza attendere l'inizio della mestruazione successiva. Come in una stimolazione convenzionale, si somministrerà poi un antagonista del GnRH per prevenire il picco di LH fino alla somministrazione dell'hCG o di un agonista del GnRH per la maturazione finale degli ovociti (Figura 2).

Ad oggi sono stati pubblicati relativamente pochi studi sull'efficacia di questi nuovi protocolli, ma i risultati preliminari sembrano molto incoraggianti. Infatti il numero di ovociti maturi recuperati e la percentuale di fecondazione di questi ovociti sono assolutamente sovrapponibili quando la stimolazione viene iniziata in fase follicolare precoce o random [15]. Inoltre i protocolli di stimolazione con inizio random sono simili a quelli convenzionali per giorni di terapia e unità di gonadotropine utilizzate. Oktay ha descritto tre casi di stimolazione ovarica con inizio random (rispettivamente in giornata 11, 14 o 17 del ciclo) in donne con neoplasia mammaria o linfoma di Hodgkin conclusi con successo, con il congelamento di un buon numero di ovociti (da 9 a 31). Anche l'ovaio con il corpo luteo ha mostrato un numero di follicoli dominanti assolutamente sovrapponibile a quello dell'ovaio controlaterale e il progesterone da esso prodotto non ha compromesso la crescita follicolare [16].

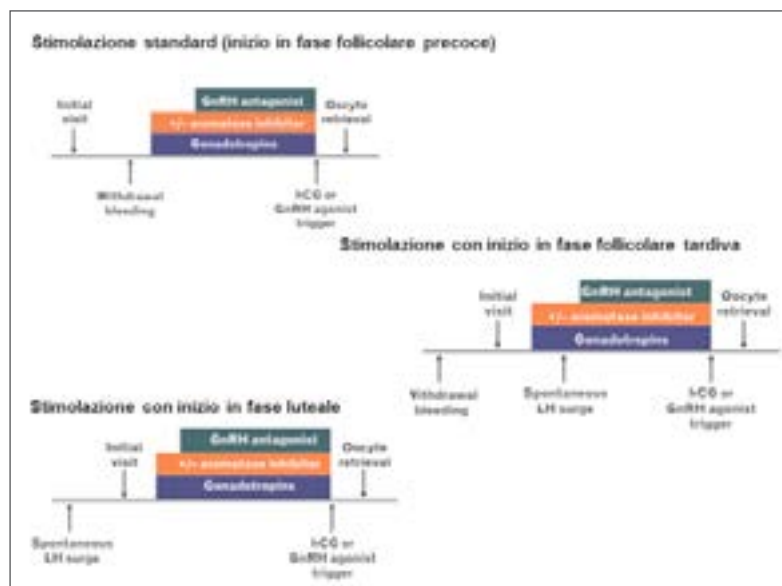


Fig. 2 - Schemi di stimolazione. Oltre che nella fase follicolare precoce, si può procedere anche nella fase follicolare tardiva o addirittura in quella luteale. Queste ultime due possibilità permettono di non perdere tempo in specie se eventuali terapie oncologiche devono essere fatte entro pochi giorni o settimane.

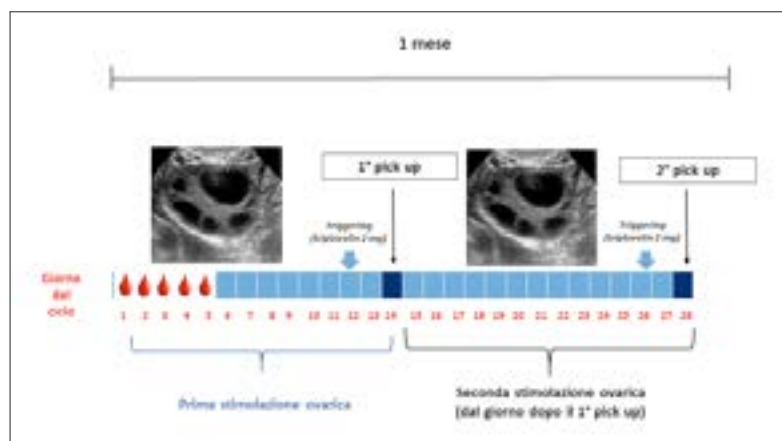


Fig. 3 - Schema della doppia stimolazione ovarica nel corso dello stesso ciclo.

### PROTOCOLLI CON DOPPIA STIMOLAZIONE

La presenza di multiple onde follicolari consecutive ha portato all'ideazione di protocolli che prevedono due o più stimolazioni successive al fine di aumentare il numero di ovociti recuperati e da congelare.

La doppia stimolazione consiste nel fare 2 stimolazioni successive, prevedendo un prelievo ovocitario al termine di ciascuna. Così facendo, in meno di un mese, la paziente può disporre di un numero di ovociti circa doppio rispetto a quello che avrebbe avuto con una stimolazione tradizionale (Figura 3)

Come detto in precedenza, molti studi hanno dimostrato la presenza di follicoli antrali durante la fase luteale, permettendo quindi di poter iniziare in questa fase la stimolazione ovarica [11, 12]. La possibilità di offrire alle pazienti due stimolazioni successive, al fine di disporre al termine di tutto di un maggior numero di ovociti da criopreservare è utile soprattutto per le poor responder, le pazienti cioè con bassa riserva ovarica che rispondono con un basso numero di follicoli alla terapia di stimolazione. Negli studi condotti fino ad ora la prima stimolazione inizia all'inizio della fase follicolare mentre la seconda inizia il giorno dopo il primo prelievo di ovociti. Gli studi che hanno valutato l'efficacia del metodo hanno riscontrato dei buoni risultati in termini di numero di ovociti recuperati. Gli embrioni derivati tanto da ovociti recuperati nella prima quanto nella seconda stimolazione hanno dato analoghe possibilità

di impianto e di gravidanza [17, 18, 19].

Anche presso il nostro Centro di PMA abbiamo testato su due pazienti oncologiche una doppia stimolazione ovarica. La nostra novità è stata quella di iniziare la prima stimolazione in un momento random del ciclo senza attendere la mestruazione (quella che abbiamo chiamato Double-Random-ovulation induction) e abbiamo potuto constatarne l'efficacia in termini di maggior numero di per unità di tempo se paragonata a una stimolazione tradizionale.

### LA STIMOLAZIONE OVARICA NELLE PAZIENTI CON TUMORI ESTROGENO-SENSIBILI

Durante la stimolazione ovarica c'è il rischio potenziale che i livelli sovralfisiologici di estradiolo causino la crescita di tumori estrogeno-sensibili come quelli endometriale e della mammella [20]. Per queste pazienti sono stati ideati protocolli ad hoc che prevedono l'utilizzo di inibitori delle aromatasi che diminuiscono l'azione degli estrogeni su tessuti selezionati competendo per i recettori degli estrogeni senza compromettere il numero o la qualità degli ovociti recuperati [21, 22].

Il follow up delle pazienti con tumori estrogeno-sensibili che hanno utilizzato inibitori delle aromatasi insieme alle gonadotropine per la stimolazione ovarica per la preservazione della fertilità ha dimostrato che non c'è un aumentato rischio di recidiva della patologia di base [23].

## TIMING DELLA STIMOLAZIONE OVARICA

Tutte le donne in età riproduttiva che devono sottoporsi a cure oncologiche e che vogliono preservare la loro fertilità devono essere informate sulle diverse opzioni terapeutiche e devono immediatamente essere indirizzate a un centro di riferimento. Questo invio precoce, insieme all'idea di nuovi protocolli di stimolazione che possono essere iniziati in qualunque giorno del ciclo mestruale, consente a moltissimi pazienti di poter preservare la propria fertilità senza ritardare le terapie antitumorali. Questo è utile soprattutto per le pazienti con malattie ematologiche (linfomi e leucemie), in cui le cure devono essere iniziate immediatamente. In altri tipi di patologie oncologiche in cui la chirurgia è il primo step terapeutico (ad esempio il tumore della mammella) la paziente ha 4-6 settimane di tempo prima di iniziare la chemioterapia adiuvante. In questi casi la stimolazione ovarica può essere fatta immediatamente dopo la chirurgia. Se il numero di ovociti recuperati non fosse idoneo, subito dopo il primo pick up, si può procedere con una seconda stimolazione per poter crioconservare il maggior numero di ovociti possibile. Molte pazienti oncologiche stanno assumendo un estroprogestinico al momento della diagnosi. In queste pazienti è possibile iniziare la stimolazione subito dopo la sospensione dell'estroprogestinico.

## CONCLUSIONI

Nuovi protocolli di stimolazione ovarica hanno portato a una significativa riduzione del tempo necessario per poter congelare un adeguato numero di ovociti ai fini di preservare la fertilità di una paziente oncologica, senza compromettere la quantità o la qualità del materiale prelevato. Gli embrioni derivati da ovociti prelevati in cicli di stimolazione iniziati in un giorno random del ciclo o da doppie stimolazioni hanno mostrato chances di impianto identiche a quelli derivati da stimolazioni standard. La doppia stimolazione è in assoluto la tecnica che permette la raccolta del maggior numero di ovociti nella minore unità di tempo (< 30 giorni). Nelle pazienti oncologiche la doppia stimolazione può essere iniziata in un giorno random del ciclo, configurando la cosiddetta "double random ovarian stimulation". Ulteriori studi sono necessari per chiarire ancor più le dinamiche follicolari al fine di implementare le possibilità di stimolazione ovarica nelle pazienti che hanno l'urgenza di iniziare cure oncologiche che ne possono compromettere la fertilità.

---

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Treves R, Grynberg M, Parco SI, Finet A, Poulain M, Fanchin R. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for envisioning a post-disease life. *Future Oncol* 2014; 10(6):969-74.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Table 2.7 All Cancer Sites (Invasive) SEER Incidence and U.S. Death Rates, Age-Adjusted and Age-Specific Rates, by Race and Sex, 2007-2011. National Cancer Institutes, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch (2014).
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Table 2.8 All Cancer Sites (Invasive) 5-Year Relative and Period Survival by Race, Sex, Diagnosis Year and Age, 2002-2012. National Cancer Institutes, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch (2014).
4. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer* 2014; 6:93-101.
5. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, Mc Culloch CE, AiWZ, et al. Acute ovarian failure under estimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012; 118:1933-9.
6. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7:535-43.
7. Anderson RA, Wallace WH. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:409-19.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99(1):37-43.
9. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev.* 2006; Apr; 27(2):170-207.
10. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril.* 2013; 99:1476-84.
11. Baerwald A, Adams G, Pierson R. Characteristics of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod* 2003a; 69:1023-1031.
12. Baerwald A, Adams G, Pierson R. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003b; 80:116-122.
13. Bentov Y, Esfandiari N, Gokturk A, Burstein E, Fainaru O, Casper RF. An ongoing pregnancy from two waves of follicles developing during a long follicular phase of the same cycle. *Fertil Steril* 2010; 94:350 e8-11.
14. McLaren JF, Bates GW. Fertility preservation in women of reproductive age with cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:455-462.
15. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Jun;27(3):215-21.

16. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2125.e9-11.
17. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014 Dec;29(6):684-91.
18. Moffat R, Pirtea P, Gayet V, Wolf JP, Chapron C, de Ziegler D. Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited. *Reprod Biomed Online*. 2014 Dec;29(6):659-61.
19. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, Trabucco E, Venturella R, Vajta G, Rienzi L. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1488-1495.
20. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril* 2012; 98:1363 –1369.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339:71 – 85.
22. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100:1673 – 1680.
23. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2630 –2635.