

Oncofertilità: una nuova disciplina per la preservazione della fertilità nella paziente oncologica

**Giacomo Corrado
Marcello Iacobelli
Emanuela Mancini
Ermelinda Baiocco
Anna Maria Lobascio
Arabella Bufalo
Ashanti Zampa
Anna Di Luca Sidozzi
Stefania Torelli
Enrico Vizza**

Banca del Tessuto Ovarico e delle Cellule Germinali della Regione Lazio, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" - IFO, Roma

Negli ultimi anni sono stati fatti grandi passi avanti nella cura delle malattie oncologiche. Oggi si stima che nel mono il tasso di sopravvivenza a 5 anni sia intorno al 65% e per alcune forme tumorali (linfomi e tumore mammario) superiore all'85%. Ogni anno nel nostro Paese circa 8.000 cittadini under 40 (5.000 donne e 3.000 uomini) sono colpiti da tumore, 30 ogni giorno, pari a circa il 3% del numero totale delle nuove diagnosi. Di fronte a questi dati appare chiaro come l'oncologo non possa più limitarsi ad occuparsi della sola sopravvivenza del paziente ma debba farsi carico anche della sua qualità di vita con uno sguardo attento al suo futuro e, per quelli più giovani, alla possibilità di avere figli.

Il tema della fertilità e della procreazione è sempre più sentito in ambito oncologico, non solo grazie al già citato miglioramento delle prospettive di guarigione ma anche perché l'abbassamento dell'età di insorgenza di alcuni tumori e l'innalzamento dell'età media alla prima gravidanza hanno portato ad un aumento del numero di donne che si ammalano in età fertile prima di aver concluso il percorso riproduttivo. Va inoltre considerato che, grazie ad un più facile accesso alle informazioni ed ad una maggiore consapevolezza di poter avere un ruolo attivo nella cura, sono sempre di più le donne che si informano e richiedono espressamente di affrontare temi legati alla fertilità e alla procreazione. **È nata così una nuova disciplina medica** che unisce l'oncologia e la medicina della riproduzione: l'oncofertilità. Lo specialista ginecologo, oncologo, psicologo e biologo con competenze specifici

La fertilità fa parte della vita di una giovane donna, indipendentemente dai suoi progetti di maternità. È un bene che ha a disposizione e di cui non potrà usufruire durante le cure oncologiche. Sapere che questo potrà essere ripreso al termine delle cure (con l'utilizzo dei propri gameti crioconservati o in altro modo) è per molte donne confortante. Al momento della diagnosi l'oncologo dovrebbe quindi offrire alla paziente la possibilità di riflettere su questo tema, fornendole gli strumenti per approfondirlo se lo riterrà opportuno

che nell'ambito dei trattamenti per l'infertilità e della procreazione medicalmente assistita, si occupa di tutti i temi legati alla fertilità e alla riproduzione in oncologia: preservazione della fertilità, ricerca di gravidanza dopo tumore e tumore in gravidanza. **Le principali tecniche** di preservazione della fertilità nella donna affetta da neoplasia sono costituite dall'utilizzo di farmaci (analoghi LH-RH) per proteggere le ovaie dal danno delle terapie antitumorali, dalla crioconservazione degli ovociti e da quella del tessuto ovarico. Le tecniche ormai consolidate per prevenire l'infertilità da chemioterapia sono il prelievo di ovociti prima dei trattamenti chemioterapici e la loro crioconservazione e l'utilizzo degli analoghi LH-RH che proteggono le ovaie durante la cura. Tali tecniche possono entrambe essere applicate alla stessa paziente e hanno un tasso di successo relativamente elevato, con possibilità di gravidanza dopo la guarigione tra il 30 e il 50% a seconda dell'età della paziente, dei trattamenti chemioterapici ricevuti e del numero di ovociti crioconservati.

Studi di fase III eseguiti su centinaia di donne dimostrano che le pazienti trattate con analoghi LH-RH durante la chemioterapia hanno un rischio dimezzato di rimanere sterili dopo il trattamento, rispetto alle pazienti che ricevevano la sola chemioterapia. D'altra parte il congelamento di almeno 10 ovociti offre il 30% di probabilità di poter avere un bimbo in braccio, una volta concluso il percorso oncologico. **La crioconservazione degli ovociti**, praticabile solo nelle pazienti affette da patologie oncologiche in età postpuberale al di sotto dei 39 anni di età, costituisce una valida procedura di preservazione della fertilità ad oggi riconosciuta

come non più sperimentale. La crioconservazione ovocitaria può essere attuata in modo preminente od offerta in associazione con la crioconservazione del tessuto ovarico. **Il banking degli ovociti** può essere proposto solo ad una ristretta fascia di pazienti, in quanto la terapia oncologica è generalmente attua-

ta con criteri di urgenza e la stimolazione ormonale necessaria al recupero degli ovociti può addirittura risultare dannosa per la paziente. Di conseguenza, il trapianto di corticale ovarica è il metodo più concreto e rapido per affrontare il problema del ripristino della fertilità, perché la crioconservazione del tessuto

ovarico offre il vantaggio di non richiedere una stimolazione ormonale, ed offre quindi importanti prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva sia l'attività steroidogenica.

La percentuale di ripresa della funzionalità ovarica dopo reimpianto è elevata (90-100%) ma la sua durata è ancora limitata (massimo qualche anno). Ad oggi sono nati 60 bambini nel mondo dopo reimpianto di tessuto ovarico scongelato. Il materiale biologico può rimanere crioconservato per anni ed essere utilizzato quando la paziente ha superato la malattia.

La principale limitazione della crioconservazione del tessuto ovarico è rappresentata dalla possibilità teorica di reintrodurre cellule tumorali, eventualmente contenute nei frammenti ovarici prelevati, nel corpo della paziente al momento del reimpianto. Il rischio della reintroduzione di cellule maligne durante l'autotrapianto di tessuto ovarico è molto variabile: raramente alcuni tumori coinvolgono l'ovaio, altre neo-

Identificazione del linfonodo sentinella nei tumori solidi

Nell'immediato futuro la metodica del LS, la cui efficacia ormai è stata dimostrata in numerose serie, diverrà standard anche nei tumori dell'utero come accade per mammella, melanoma e tumore della vulva in stadio iniziale. I risultati di numerosi studi prospettici randomizzati in corso sono molto attesi e consentiranno di chiarire ancora meglio quanto sinora dimostrato nelle serie retrospettive

Alessandro Buda

Unità semplice di Ginecologia Chirurgica Oncologica - Divisione di Ginecologia, Ospedale San Gerardo di Monza
Università degli Studi Milano-Bicocca

Se cerchiamo di identificare l'origine della metodica di identificazione del linfonodo sentinella nei tumori solidi, dobbiamo tornare indietro fino alla fine del 1800 quando Sappey penso per primo di iniettare la cute di alcuni cadaveri per identificarne le vie di drenaggio]. I suoi studi furono confermati in seguito da Sherman e Ter-Pogossian, ma fu con Cabanas nel 1977 che fu introdotto il concetto di "linfonodo senti-

nella" (LS) come lo conosciamo oggi. Da allora la metodica è diventata standard nel melanoma, nel tumore della mammella ed è raccomandata anche nei tumori della vulva unifocali in stadio iniziale

Dopo le prime esperienze preliminari su piccole serie di pazienti, negli ultimi due decenni la tecnica d'identificazione del LS **nei tumori della cervice e dell'endometrio in stadio iniziale** è stato valutato e validato in numerosi studi retrospettivi, ma anche prospettici non randomizzati.

Il concetto si basa sulla possibilità di garantire standard di cura oncologici elevati riducendo al minimo le morbosità associate alla linfadenectomia



pelvica e lomboaortica, che potrà essere limitata ai pochi casi (20% circa) in cui la metodica non dovesse essere fattibile oppure quando le indagini preoperatorie evidenziano un forte sospetto di localizzazioni metastatiche linfonodali. Oggi questa tecnica è tema di



plasie, invece, comportano talvolta la presenza di cellule tumorali nell'ovaio. Per annullare tale rischio è importante che vengano effettuate attente valutazioni di natura istologica, molecolare ed immuno-

stochimica. Attualmente, grossi filoni di ricerca si stanno portando avanti nel ricercare tecniche di reimpianto, che potrebbero portare nei prossimi

anni a risolvere definitivamente l'attuale limitazione della procedura.

Essendo una tecnica che ancora viene considerata sperimentale deve essere eseguita solo in centri con adeguate competenze di crioconservazione ma soprattutto con un'organizzazione in grado di offrire le più sensibili e aggiornate tecniche

Oggi è noto che le pazienti che hanno avuto un figlio dopo la diagnosi di tumore mammario non hanno una prognosi peggiore rispetto alle altre. Al contrario, i risultati di uno studio condotto su 1.244 donne segnalerebbero addirittura un effetto protettivo della gestazione, con una significativa riduzione del rischio di morte

di analisi del tessuto prima del reimpianto.

Nelle giovani sottoposte a trattamenti antitumorali sono due le preoccupazioni principali nei confronti di una gravidanza, talvolta condivise anche dai medici: da un lato i possibili effetti nocivi delle terapie sullo sviluppo del bambino, dall'altro le conseguenze della gestazione sulla donna in termini di ripresa della malattia, in particolare in caso di neoplasie ormono-sensibili come quelle del seno. Riguardo al primo punto, i dati disponi-

bili non dimostrano un aumento del rischio di difetti genetici o di altro tipo nei bambini nati da donne precedentemente sottoposte a terapie antineoplastiche. Per quanto riguarda il secondo aspetto, oggi è noto che le pazienti che hanno avuto un figlio dopo la diagnosi di tumore mammario non hanno una prognosi peggiore rispetto alle altre. Al contrario, i risultati di uno studio condotto su 1.244 donne segnalerebbero addirittura un effetto protettivo della gestazione, con una significati-

► **Segue a pagina 28**



ricerca di argomento di discussione di grande attualità nell'ipotesi che prospetticamente la biopsia del LS possa sostituire la linfadenectomia in alcuni gruppi di pazienti con tumore in stadio iniziale.

Nei tumori della cervice, grazie alle numerose evidenze emergenti della letteratura la procedura di ricerca del LS è stata riconosciuta come opzione valida nelle linee guida 2015 dell'NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Le recenti acquisizioni (livello dell'evidenza IIB) suggeriscono che la linfadenectomia possa essere evitata in una significativa proporzione di pazienti.

Il mapping linfonodale nel tumore della cervice trova il suo razionale negli studi anatomici eseguiti su cadavere che evidenziano come la cervice presenti 3 vie di drenaggio linfatico preferenziali; in particolare

la via principale drena attraverso una via sopra-ureterale, verso la regione iliaca esterna che rappresenta anche la sede di maggior incidenza delle metastasi del tumore in stadio iniziale.

Fino ad oggi la maggior parte delle esperienze di mapping linfonodale è stata eseguita con un radio-isotopo (Tc^{99m}) associato o meno all'iniezione intraoperatoria di colorante blu. L'esperienza prospettica multicentrica più importante è stata pubblicata nel 2011 dal gruppo francese (studio SENTICOL - Ganglion Sentinelle dans le Cancer du Col). L'analisi dell'ampia casistica multicentrica su 139 pazienti con tumore in stadio IA1-1B1 ha evidenziato un tasso di identificazione pari al 98% e una sensibilità del 92%. il DR del 95% e il BM del 76%. Il tasso di falsi negativi (FN) assolu-

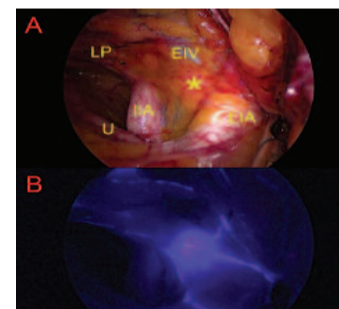
to è stato dell'8% sul totale delle pazienti studiate, riducendosi allo 0% nelle pazienti con migrazione bilaterale dei traccianti.

Inoltre la ricerca del LS consente di identificare alcune vie di drenaggio "non tipiche", o aberranti, che non sarebbero state rimosse nel corso di una linfadenectomia standard e, unitamente all'identificazione di pazienti con metastasi riscontrate solo mediante ultrastaging, consentono di migliorare l'accuratezza dello staging linfonodale. In una meta-analisi che includeva oltre 1100 pazienti sottoposte a biopsia dei LS, si è evidenziato un tasso di identificazione del LS del 92.2%, una sensibilità globale dell'88.8% e un valore predittivo negativo del 95%. L'analisi per sottogruppi, in relazione a tipo di chirurgia (laparoscopia vs open), tipo di tracciante (colorante, radiocolloide, radiocolloide + colorante) e tipo valutazione anatomo-patologica dei linfonodi (ematosilina eosina, ematosilina eosina+ immunistoichimica), ha evidenziato che il detection rate miglio-

re si otteneva con l'approccio miniminvasivo, l'utilizzo di tracciante combinato (radiocolloide + colorante) e l'analisi istologica che includeva l'associazione ematosilina-eosina + immunistoichimica. Inoltre i risultati migliori sono stati sinora ottenuti quando la biopsia del sentinella veniva eseguita in pazienti con diametro tumorale ≤ 2 cm.

Purtroppo le problematiche correlate con l'inoculazione del radio-farmaco è complessa, soprattutto dal punto di vista organizzativo, sia per il personale medico-sanitario sia per le pazienti; infatti, il percorso prevede di somministrazione del Tc^{99m} prevede il coinvolgimento della medicina nucleare, e diverse figure del personale medico e sanitario. Inoltre i tempi d'inoculazione e radioattività devono essere rispettati (iniezione il giorno prima, o la mattina dell'intervento) con notevole sconforto per le pazienti che, oltre a essere sveglie durante l'iniezione intracervicale del tracciante radioattivo, devono rimanere in Medicina Nucleare per un tempo di circa tre ore, al fine di completare l'acquisizione delle immagini (linfoscintigrafia statica e dinamica e/o SPECT/CT).

L'introduzione del colorante fluorescente indocianina verde (ICG), i cui risultati iniziali so-



no molto confortanti, rappresenta l'evoluzione migliorata della tecnica del LS.

Tale metodica presenta diversi ed importanti vantaggi: 1) risultati sovrapponibili alla tecnica con radiocolloide ^{99m}Tc con o senza colorante blu in termini di sensibilità e valore predittivo negativo; 2) tecnica di iniezione estremamente semplice e veloce, senza necessità di supporto presso la Medicina Nucleare, essendo eseguita direttamente in sala operatoria dopo induzione dell'anestesia generale; 3) minor sconforto per le pazienti che evitano il passaggio in Medicina Nucleare ed il dolore provocato dall'iniezione; 4) assenza del rischio legato alla radioattività (es: precauzioni e protezioni da indossare in sala durante l'iniezione del radiofarmaco e in operatoria durante l'intervento; rischi per il personale sa-

► **Segue a pagina 28**

SPECIALE
CONGRESSO
91° SIGO
56° AOGOI
23° AGUI

► Segue da pagina 27

Oncofertilità

va riduzione del rischio di morte. Va quindi ritenuta definitivamente caduta la storica controindicazione alla gravidanza nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario. Nonostante non sussistano reali controindicazioni, la quota di coloro che hanno almeno un figlio dopo la diagnosi di carcinoma mammario è tuttora molto bassa: solo il 3% tra le donne di età inferiore a 45 anni e l'8% se si considerano le under 35. I successi riportati in letteratura sono controbilanciati dal fatto che l'accessibilità a queste metodiche è ancora limitata.

Le raccomandazioni dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology) sulla preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche sottolineano l'importanza di discutere con le pazienti in età fertile il rischio di infertilità e di indirizzarle ad uno specialista per valutare le possibilità di preservazione della fertilità. Introdurre il tema della fertilità al momento della diagnosi permette alla paziente di avere il tempo per riflettere, raccogliere informazioni e decidere se sottoporsi ad un trattamento di preservazione della fertilità. Questa possibilità di scelta andrebbe offerta a tutte le donne in età fertile, indipendentemente dal trattamento a cui si sottoporranno e indipendentemente dalla loro storia procreativa. La fertilità infatti fa parte della vita di una giovane donna, indipendentemente dai suoi progetti di maternità. È un bene che ha a disposizione e di cui non potrà usufruire durante le cure oncologiche. Sapere che questo potrà essere ripreso al termine delle cure (naturalmente, con l'utilizzo dei propri gameti crioconservati o in altro modo) è per molte donne confortante.

Al momento della diagnosi l'oncologo dovrebbe quindi offrire alla paziente la possibilità di riflettere su questo tema fornendole gli strumenti per approfondirlo se lo riterrà opportuno. La prima informazione sulla fertilità dovrebbe essere generica, un invito a prendere in considerazione anche il tema della fertilità e della procreazione e a riflettere sull'opportunità di raccogliere informazioni specifiche attraverso un consulto con uno specialista. Tale informazione deve essere accompagnata da un percorso strutturato di supporto che preveda un aiuto decisionale e una chiara esposizione dei potenziali benefici e rischi delle tecniche di preservazione della fertilità oggi a disposizione. ■

► Segue da pagina 27

Identificazione del linfonodo sentinella nei tumori solidi

nitario coinvolto, ecc...); 5) riduzione dei costi di esecuzione (l'ICG costa pochissimo rispetto al radioisotopo); 6) riduzione dei costi ospedalieri: minori tempi operatori rispetto al passato e miglior utilizzo delle sale operatorie; minor durata della degenza delle pazienti; riduzione del rischio di complicanze e più rapida ripresa delle attività lavorative delle pazienti stesse con miglioramento della loro Qualità di Vita (QOL).

La condizione che si è dimostrata necessaria affinché il tasso di falsi negativi della metodica di stadiazione linfonodale sia limitato al minimo, è la stretta aderenza ad un algoritmo di comportamento (vedi figura in alto). L'algoritmo introdotto e proposto dal gruppo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, può essere utilizzato in pazienti con malattia apparentemente limitata all'utero e nelle quali, dopo il work-up preoperatorio e l'iniziale esplorazione chirurgica, non siano presenti linfonodi macroscopicamente aumentati di volume, o sospetti per localizzazione metastatica.

Inoltre nel caso di non migrazione del tracciante (radiocoloide, blu di metilene o colorante fluorescente), o in caso di migrazione unilaterale, è indicato eseguire una linfoadenectomia mono o bilaterale. In questo tutte le pazienti con linfonodi positivi venivano identificate.

Significato delle micrometastasi e impatto sulla sopravvivenza

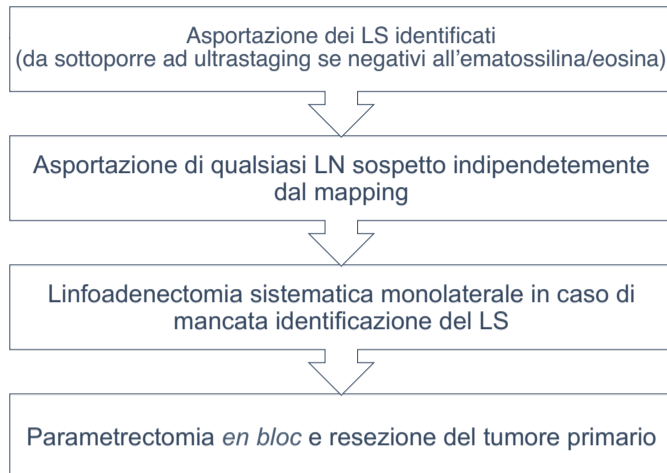
L'identificazione del LS consente di identificare un maggior numero di pazienti che presentano aggregati di cellule neoplastiche a livello linfonodale < a 2 mm (micrometastasi).

L'analisi di un'ampia casistica di oltre 600 casi di pazienti sottoposte a chirurgia radicale per neoplasia cervicale in stadio iniziale, ha evidenziato che la presenza di micrometastasi < 2 mm all'interno dei linfonodi sentinella peggiora la prognosi a lungo termine di queste pazienti, come accade per le donne che presentano macrometastasi linfonodali. Nessun ruolo prognostico è stato invece evidenziato in presenza di cel-

lule tumorali isolate (ITC) nei linfonodi sentinella. Più recentemente in una serie comprendente 17 pazienti con tumore della cervice con alto rischio di metastasi linfonodali (stadio IB-IIA con neoplasia >3 cm), è stato valutato il rischio di macrometastasi, micrometastasi o ITC (isolated tumor cell) nei linfonodi pelvici di pazienti con LS negativo all'immunohistochimica (HIC).

In questo studio tutti i linfonodi non sentinella sono stati processati con HIC e non sono stati evidenziati casi falsi negativi di linfonodi non-LS positive (MAC o MM) in caso di LS negative. In due pazienti furono evidenziate ITC in due non-LS in un'emipelvi, ma in entrambi i casi erano presenti MIC dal lato opposto. La sensibilità specifica per emipelvi è risultata pari al 100% sia per MAC sia per MIC nei linfonodi pelvici.

L'esperienza personale del nostro centro iniziata nel 2010, conferma l'efficacia della procedura soprattutto dopo l'introduzione del tracciante fluorescente indocianina verde (ICG) che abbatta notevolmente i costi della procedura, riducendo i tempi della tecnica durante l'intervento chirurgico e il disagio delle pazienti che prima dovevano essere sottoposte da sveglie ad iniezione cervicale di un tracciante radioattivo in medicina nucleare. In una delle casistiche più ampie pubblicate sinora, abbiamo evidenziato in uno studio retrospettivo mul-



ticentrico europeo, che l'utilizzo del colorante fluorescente ICG migliora il tasso di identificazione e il l'optimal mapping bilaterale.

Prospettivamente, la riduzione della complessità chirurgica permetterebbe altresì di affrontare la maggior parte di queste patologie per via laparoscopica, riducendo ulteriormente la morbilità a breve e lungo termine migliorando così la qualità di vita delle pazienti.

Infine è fondamentale sottolineare che tale procedura richiede una curva di apprendimento ed un approccio multidisciplinare che comprende un team dedicato, il medico nucleare, l'anatomo-patologo esperto e un numero di casi/anno che consenta di superare nel minor tempo possibile la curva di apprendimento (circa 30 casi/chirurgo) per ridurre al minimo il tasso di fal-

si negativi ed i risultati migliori in termini di detection rate e mapping bilaterale.

Personalmente credo che nell'immediato futuro la metodica del LS, la cui efficacia ormai è stata dimostrata in numerose serie, diverrà standard anche nei tumori dell'utero come accade per mammella, melanoma e tumore della vulva in stadio iniziale. I risultati di numerosi studi prospettici randomizzati in corso sono molto attesi e consentiranno di chiarire ancora meglio quanto sinora dimostrato nelle serie retrospettive.

Sul sito Aogoi, in allegato all'articolo è disponibile la Bibliografia ■

La frequenza di tumori in gravidanza in Lombardia

■ L'incidenza di malattie maligne tra le donne fertili varia nel mondo. Questa differenza si rispecchia anche tra le donne incinte. Per esempio, il melanoma è il tumore più comune in gravidanza in Australia, ma è molto meno frequente in Europa. Lungo questa linea, è interessante analizzare l'associazione tra cancro e gravidanza nello specifico della nostra popolazione ed in particolare in Lombardia

Fabio Parazzini

Professore associato Ostetricia e Ginecologia, Università di Milano

La diagnosi di una malattia neoplastica in gravidanza ha un grande impatto sulla donna, il partner e la società. Questo evento non è raro. Tuttavia, pochi studi epidemiologici hanno offerto stima dell'insorgenza di tumori maligni tra le donne incinte.

Ad esempio, in un ampio studio di popolazione condotto tra il 1994-2008 in Australia, in cui sono state considerate più di 1.300.000 gravidanze, il tasso di incidenza grezza di cancro associato alla gravidanza era 1,4 per 1000 gravidanze. In uno studio condotto in California durante il periodo 1981-1999 il tasso di insorgenza di tumori maligni invasivi