

Tumori, HPV e Malattie sessualmente trasmissibili: prevenire l'infertilità

La preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche e il contrasto alle malattie sessualmente trasmissibili: il contributo del presidente Aogoi per il Tavolo consultivo Fertilità del Ministero della Salute

Vito Trojano
Presidente Aogoi

Ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni, pari al 3% della casistica generale (stima Airtum 2012), contando nel 2010 7.828 nuovi casi, con netta prevalenza per il sesso femminile (4897 donne vs. 2931 uomini). I più comuni tipi di cancro in questo sottogruppo di pazienti sono rappresentati nella donna da carcinoma della mammella, tumori della tiroide, melanoma, carcinoma della cervice uterina e carcinoma del colon-retto, mentre nell'uomo da tumore del testicolo, melanoma, tumore del colon-retto, linfoma non-Hodgkin e tumori della tiroide.

La possibile comparsa di sterilità o d'infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e il disagio psicosociale ad essa correlato sono temi di importanza crescente, non solo in considerazione del miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici di età pediatrica e giovanile, ma anche a causa dello spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza. In Italia la percentuale delle gravidanze registrate in donne oltre i 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996 ed è stato stimato che sarà pari al 25% nel 2025. Nel caso di pazienti oncologici il desiderio di genitorialità si associa alla preoccupazione relativa alla prognosi oncologica, nonché al timore di possibili danni al feto quale conseguenza tardiva dei trattamenti antitumorali ricevuti prima del concepimento. Gli studi evidenziano che i pazienti infertili con pregressa diagnosi di cancro, presentano, rispetto ai pazienti infertili per altre cause, qualità di vita, depressione, ansia, funzione sessuale meno soddisfacenti.

DIVENTARE MAMMA DOPO UN TUMORE

Informazione, ricerca e multidisciplinarietà: sono questi i temi fondamentali intorno ai quali si gioca

il successo di un programma integrato di preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche. Oggi non è più possibile dire "non ci ho pensato". Le tecniche di crioconservazione di ovociti, embrioni e tessuto ovarico hanno raggiunto livelli di efficienza impensabili fino a qualche anno fa. Diventa quindi prioritario che i centri che si occupano di oncologia dell'età fertile abbiano un referente che organizzi un percorso specifico per ciascuna paziente a seconda dell'età, della patologia e delle cure oncologiche previste. D'altra parte, i medici e i chirurghi onco-



logi devono conoscere la possibilità di riferire le pazienti per un counselling dedicato, con un rapido accesso allo specialista in medicina della riproduzione. Chemioterapia, radioterapia e terapie biologiche hanno migliorato significativamente la sopravvivenza delle pazienti affette da tumore e la stessa terapia chirurgica, con il concetto della modulazione della radicalità e l'utilizzo di tecniche di conservazione in vivo ed in vitro della funzionalità riproduttiva. La stessa qualità di vita, viene oggi preservata da tecniche chirurgiche più conservative e che rispettano il decorso delle fibre nervose (tecnica di *nerve sparing*). Sappiamo, inoltre, però, che alcuni tipi di chemioterapici, in particolare quelli che danneggiano il Dna, riducono drasticamente il numero degli ovociti primordiali, diminuendo la cosiddetta riserva ovarica e aumentando il rischio di infertilità e menopausa anticipata.



“
Informazione,
ricerca e
multidisciplinarietà:
sono questi i temi
fondamentali
intorno ai quali
si gioca il successo
di un programma
integrato di
preservazione della
fertilità nelle
pazienti oncologiche.
Oggi non è più
possibile dire “non
ci ho pensato”
”

Sappiamo però poco sui nuovi farmaci, che pure rappresentano una fetta importante dell'attuale armamentario terapeutico oncologico. Ad esempio non sappiamo nulla sulla potenziale tossicità gonadica dei nuovi antiangiogenetici, compresi gli anticorpi monoclonali e le piccole molecole. Eppure nel normale ciclo ovarico, i fattori angiogenetici sono fondamentali per lo sviluppo e il mantenimento del corpo luteo, così come sono importanti per l'annidamento dell'embrione. **L'oncologia del futuro** sarà sempre più caratterizzata dalla ricerca di terapie mirate al tumore e adat-

tate all'individuo. Non si curerà più il singolo tumore, ma ciascuna paziente riceverà un trattamento che tenga conto dell'assetto genetico della stessa, delle alterazioni genetiche ed epigenetiche del tumore e dei farmaci più adatti a ripristinare l'equilibrio fisiologico che il tumore ha alterato. Anche i meccanismi di tossicità dei farmaci potranno essere identificati a priori, caratterizzando specifiche vie metaboliche e potendo quindi scegliere a parità di efficacia il farmaco meno tossico.

Non dovrà più esistere una medicina dove ciascun specialista si occupa esclusivamente di un organo o di una patologia. La iperspecializzazione è utile solo nell'ambito di una vera multidisciplinarietà e interdisciplinarietà, dove diversi professionisti discutono insieme. La sfida della preservazione della fertilità in oncologia è anche una sfida culturale: ci si deve saper incontrare partendo da conoscenze e esperienze molto lontane, ottimizzando le risorse e creando reti virtuose, dove il ciclo della conoscenza e della collaborazione crea valore aggiunto.

L'INFEZIONE DA HPV

L'HPV è un virus molto diffuso: si calcola che 8 persone su 10 entrino in contatto con esso almeno

una volta nel corso della loro vita. Esistono più di 100 sottotipi del virus e, di questi, molti possono localizzarsi agli organi genitali. Oggi abbiamo le prove incontrovertibili che **l'HPV è la causa di quasi tutti i casi di condilomi genitali, displasia cervicale e cancro della cervice**. Inoltre, l'attuale revisione della recente letteratura circa la relazione tra HPV e gravidanza dimostra che HPV può influenzare negativamente gli esiti della gravidanza, può contribuire alla sterilità e può aumentare il rischio di aborto spontaneo. Studi recenti indicano un sensibile tasso di trasmissione verticale di HPV tra madre e figlio, ma la modalità ed il rischio di trasmissione rimangono sconosciuti. Inoltre, l'infezione da HPV sembra essere correlata anche con il parto spontaneo pretermine e la rottura prematura delle membrane (1). Nell'uomo, la presenza di HPV nello sperma è associato ad una riduzione della motilità e ad una presenza di anticorpi anti-spermatozoi. I meccanismi molecolari alla base della compromissione della motilità degli spermatozoi hanno bisogno di ulteriori valutazioni. Una maggiore attenzione dovrebbe essere applicata per valutare l'infezione da HPV dello sperma, soprattutto negli uomini

Preservare la fertilità: una sfida possibile

Il contrasto alla sterilità/infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi è un tema che oggi assume un'importanza crescente. Da una parte i numeri: ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni; dall'altra, il dato che le tecniche di crioconservazione di ovociti, embrioni e tessuto ovarico hanno raggiunto livelli di efficienza impensabili fino a qualche anno fa. Di qui l'importanza che i centri che si occupano di oncologia dell'età fertile abbiano un referente che organizzi un percorso specifico per ciascuna paziente, fornendo un counselling dedicato e un rapido accesso allo specialista in medicina della riproduzione.

Le infezioni a trasmissione sessuale, in preoccupante aumento nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione,

sono tra i principali fattori di infertilità, sia femminile che maschile, in quanto, una volta acquisite, possono dare origine ad alterazioni spesso irreversibili nel funzionamento degli organi della riproduzione. Tra le cause di infertilità, si può evidenziare che il 20% dei casi è da attribuire ad un danno tubarico, per lo più secondario ad una infezione dell'apparato genitale femminile contratta per via sessuale.

L'HPV, tra i virus più diffusi, è la causa di quasi tutti i casi di condilomi genitali, displasia cervicale e cancro della cervicale. I primi sforzi per contrastare le malattie sessualmente trasmissibili devono dunque essere mirati a potenziare la prevenzione: un primo passo può essere quello di aumentare l'informazione, soprattutto a partire dai giovani. Una sfida che è doveroso raccogliere anche a livello europeo

sottoposti a tecniche di riproduzione assistita per l'infertilità maschile o nelle banche dello sperma. Sarebbe utile eseguire test HPV per l'analisi HPV nel liquido seminale di questi pazienti sia al momento dell'ammissione, che dopo 6 mesi (2).

Le infezioni a trasmissione sessuale rappresentano un importante fattore di infertilità, sia femminile che maschile, dato che, una volta acquisite, possono dare origine ad alterazioni spesso irreversibili nel funzionamento degli organi della riproduzione.

Tra le cause di infertilità si può evidenziare che il 20% dei casi è da attribuire ad un danno tubarico, ovvero ad una alterazione dell'organo femminile predisposto all'incontro tra cellula uovo e spermatozoi.

Nella maggior parte dei casi il danno alle tube è secondario ad una infezione dell'apparato genitale femminile contratta per via sessuale.

Le infezioni sessualmente trasmesse (STIs) sono molto frequenti nella popolazione giovane: si stima infatti che circa il 50% dei ragazzi di età inferiore ai 25 anni ne abbia contratto almeno una.

I dati più recenti sull'entità del problema delle malattie sessualmente trasmesse arriva dal nuovo rapporto del ECDC, pubblicato a luglio del 2014 (3). Questo rapporto di sorveglianza in Europa copre gli anni dal 2003 al 2012 e descrive le caratteristiche epidemiologiche e le tendenze di fondo dei cinque malattie sessualmente trasmissibili nel quadro di sorveglianza Ue: clamidia, gonorrea, sifilide, sifilide congenita e lymphogranuloma venereo. Per tutti e cinque le malattie sessualmente trasmissibili, il numero di casi segnalati molto probabilmente è solo una frazione del loro reale incidenza a causa della mancanza di diagnosi o segnalazione. Questo è il motivo per cui una maggiore sorveglianza delle STI in Europa è essenziale per fornire le informazioni necessarie per controllare la di-

stribuzione della malattia e valutare la risposta di sanità pubblica per prevenire e controllare la trasmissione di infezioni.

CHLAMYDIA: LA PIÙ DIFFUSA IN EUROPA

Con più di 385 000 casi notificati nel 2012, chlamydia è la più frequente malattia sessualmente trasmessa in Europa, ad un tasso di 184 casi per 100 000 abitanti. Due terzi di tutte le infezioni da chlamydia sono diagnosticati in giovani tra i 15 e 24 anni di età, con il 65% di tutte le diagnosi in giovani donne. Chlamydia è l'unica STI che è riportata più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini, con un tasso di 211 casi per 100 000 abitanti nelle donne e 153 negli uomini. Questo dato è però influenzato dal fatto che le donne sono generalmente più testate e controllate degli uomini.

Una particolare forma dell'infezione sistemica del Chlamydia trachomatis è Lymphogranuloma venereo (LGV). Essa si verifica raramente nel mondo occidentale. Tuttavia, negli ultimi anni, sono stati segnalati focolai da diversi paesi europei, soprattutto tra gli uomini HIV-positivi, che hanno rapporti sessuali con altri uomini (4). Un totale di 830 casi di LGV è stato segnalato da otto paesi nel 2012, con un incremento del 17% rispetto al 2011.

Al fine di controllare il peso della malattia causata dall'infezione da Chlamydia trachomatis in Europa, dovrebbero organizzarsi programmi mirati di controllo per raggiungere le popolazioni più a rischio, vale a dire gli adolescenti e i giovani adulti. I programmi di controllo sono fondamentali per il rilevamento e il trattamento di tutti gli individui infetti e dei loro partner sessuali.

GONORREA E SIFILIDE: AUMENTANO I CASI ANCHE IN ITALIA

La **gonorrea** è la seconda malattia sessualmente più trasmessa. Dal 2008, il tasso complessivo di

questa infezione è aumentato del 62%, e le tendenze sono in aumento nella maggior parte degli Stati membri dell'UE. Nel 2012, sono stati registrati in 29 Stati dell'Unione 47.387 casi di gonorrea, di cui il 41% sono stati segnalati negli uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM). Al contrario di chlamydia, gonorrea è stato segnalato tre volte più spesso negli uomini che nelle donne, con un tasso del 25,7 casi per 100 mila negli uomini e del 9,2 nelle donne. I giovani adulti di età compresa tra i 15 e i 24 anni contano per il 41% dei casi nel 2012. L'aumento dei tassi in Europa sembra essere dovuto principalmente a un aumento della trasmissione tra gli uomini.

Un'altra categoria di infezioni sessualmente trasmesse è costituita dalla **sifilide**. Parlare di sifilide sembrerebbe fuori luogo in quanto la si considera una malattia del passato, in realtà oggi si sta verificando un aumento importante dei casi anche in Italia come conseguenza dei flussi migratori soprattutto dai paesi dell'Est Europa e del Sud America. La sifilide può essere debellata con una terapia antibiotica mirata; il problema è che spesso la diagnosi si pone tardivamente solo quando il soggetto infetto esegue degli esami ematici specifici.

La sifilide e la sifilide congenita, vengono causate da Spirochaeta Treponema pallidum e sono la terza malattia sessualmente trasmessa per frequenza, dopo la chlamydia e gonorrea.

STIs: IL QUADRO EUROPEO

Tra i 30 Stati membri della UE/SEE (lo Spazio Economico Europeo) sono stati segnalati nel 2012, 20.803 casi di **sifilide**, di cui la maggioranza (85%) in persone di età superiore ai 25 anni. Mentre il tasso di denuncia è diminuito in tutta Europa tra il 2003 e il 2012, i paesi europei soprattutto occidentali hanno osservato un forte aumento dei tassi di sifilide

nel periodo 2008-2012. Questa tendenza è principalmente osservata tra MSM.

I tassi di sifilide congenita sono rimasti stabili nella UE/SEE dal 2005. Nel 2012, sono stati segnalati da 23 paesi UE/SEE, 91 casi. L'efficacia di programmi di screening prenatali nazionali per la sifilide è in fase di studio in un progetto del Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (Ecdc).

Il problema della diffusione di questa infezioni fra i giovani è sicuramente legato alla scarsa consapevolezza dei rischi legati a rapporti sessuali non protetti.

Gli esiti negativi che queste infezioni possono avere sull'apparato genitale spesso non si evidenziano immediatamente. Riguardo la **Chlamydia**, per esempio, sappiamo che il 75% delle donne e il 50% degli uomini che la contraggono non presentano nessun disturbo, in pratica queste persone infette non si accorgono assolutamente di esserlo e questo porta ad un duplice effetto: in primo luogo, non sapendo di essere ammalati non si curano con le terapie efficaci; in secondo luogo possono a loro volta trasmettere questi germi ad altri partner.

Quando l'infezione è invece sintomatica, i disturbi possono essere molto variabili; nella donna possiamo avere perdite vaginali, bruciori alla minzione, dolori pelvici a seconda della gravità del quadro clinico. Anche nell'uomo la sintomatologia spesso è molto sfumata e si limita a bruciori alla minzione.

Indipendentemente dalla gravità dell'infezione, ne può derivare un danno alle tube irreversibile che compromette la fertilità delle donne provocando sterilità (impossibilità al concepimento) oppure, in caso di concepimento, può determinare l'annidamento dell'embrione nella tuba stessa dando luogo ad una gravidanza extrauterina, che è una condizione molto pericolosa per la salute della donna.

Nell'uomo un'infezione che si protrae in modo cronico può determinare una alterazione delle vie seminali che, alla fine, porterà alla mancata fuoriuscita degli spermatozoi nel liquido seminale.

In conclusione, possiamo dire che le infezioni sessualmente trasmesse rappresentano un grande problema per la riproduzione umana e che sicuramente i primi sforzi per contrastarle devono essere mirati a potenziare la prevenzione. Un primo passo può essere quello di aumentare l'informazione, soprattutto a partire dai giovani.

La prevenzione di queste patologie deve riguardare particolarmente i gruppi più vulnerabili (giovani, omosessuali, lavoratrici del sesso) con un approccio globale (5):

- **prevenzione primaria**, sotto forma di informazione, educazione e interventi comportamentali

- **prevenzione secondaria** con i programmi di screening
- **prevenzione terziaria** per il trattamento e la cura dei casi già diagnosticati

I servizi devono essere accessibili e accettabili e forniti in modo non stigmatizzante e non discriminatorio.

CONSIGLI PRATICI

1. Una donna con storia passata di infezione pelvica che cerca una gravidanza dovrebbe valutare, insieme al suo ginecologo, l'opportunità di valutare la pervietà delle tube se il concepimento non sovrappiunge in un tempo ragionevole
2. Un uomo con storia di prostatiti ripetute o con disturbi urinari trascurati dovrebbe rivolgersi ad uno specialista per valutare la propria fertilità
3. Tutte le coppie che cercano un figlio devono eseguire, tra gli accertamenti preconcezionali, gli esami volti alla ricerca delle infezioni trasmissibili sessualmente: test per epatite B (HbsAg), test per epatite C (HCV Ab), test per HIV (HIV Ab) e test per la sifilide (VDRL-TPHA): esiste un decreto ministeriale che prevede l'esecuzione gratuita dei test per l'HIV e la sifilide.

La legge 40, che regolamenta attualmente la Procreazione Medicalmente Assistita, prevede che tutte le coppie da sottoporre a PMA eseguano con cadenza semestrale i suddetti accertamenti.

Note bibliografiche

1. Bonde U, Joergensen JS, Mogenssen O, Lamont RF. The potential role of HPV vaccination in the prevention of infectious complications of pregnancy. *Expert Rev Vaccines* 2014 Nov;13(11):1307-16. doi: 10.1586/14760584.2014.944164. Epub 2014 Aug 1
2. Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology* 2014 Oct 1. doi: 10.1111/andr.284
3. Sexually transmitted infections in Europe 2012: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2012.pdf>
4. Savage EJ, van de Laar MJ, Galay A, van der Sande M, Hamouda O, Sasse A, et al. Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008. *Euro Surveill*. 2009;14(48):pii=19428
5. A comprehensive approach to HIV/STI prevention in the context of sexual health in the EU/EEA 2013: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HVI-STI-prevention-comprehensive-approach-in-the-context-of-sexual-health-EU-EEA.pdf>