

Crioconservazione del seme: "regole di counseling oncologico"

Negli ultimi anni si è registrato un trend in salita nell'incidenza di alcune patologie neoplastiche nelle fasce più giovani di età. 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 7828 nuovi casi dei quali 2931 rappresentati dal sottogruppo maschile. I tumori del testicolo rappresentano ad oggi, la neoplasia maligna più frequente nei giovani maschi con picco di incidenza tra i 15 e i 35 anni seguiti per frequenza e fascia di età interessata dal melanoma, dal linfoma non-Hodgkin, dal tumore del colon-retto, e dai tumori della tiroide. Contrariamente al passato, lo sviluppo di programmi di prevenzione, l'affinarsi delle tecniche diagnostiche insieme all'evoluzione delle terapie antitumorali hanno contribuito a rendere guaribili molte forme di cancro da sempre considerate fatali. Ad esempio, per il tumore testicolare si stima che la sopravvivenza dei pazienti sia arrivata a superare il 90%. Questo progressivo aumento della sopravvivenza media dei giovani pazienti affetti da neoplasie, ha posto l'attenzione sugli effetti a lungo termine delle terapie antitumorali e sulla qualità di vita dei pazienti dopo il trattamento, in particolare sul rischio di infertilità cui questi pazienti vanno incontro. La chemioterapia e la radioterapia necessari per il trattamento del cancro, infatti, possono danneggiare le gonadi e successivamente portare ad una perdita di fertilità in entrambi i sessi. Gli effetti di questi trattamenti sul potenziale riproduttivo possono essere transitori o definitivi e dipendono da molti fattori, come ad esempio l'età del paziente, il tipo di trattamento scelto, il potenziale fertile del paziente prima del trattamento. Inoltre, sono in grado di danneggiare in maniera imprevedibile il patrimonio genetico. In entrambi i sessi, il maggior rischio di perdita della funzione riproduttiva è associato all'utilizzo degli agenti alchilanti, così come altrettanto noto è l'effetto negativo di carboplatino e cisplatino. Al contrario, un basso rischio è associato a metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomicina. Mentre i dati relativi al rischio da taxani non sono ancora definitivi. Nello specifico, le terapie antineoplastiche inducono importanti danni genotossici a livello della cellula neoplastica; in particolare, la terapia antitumorale esplica un'azione citotossica determinando la rottura dei singoli filamenti del DNA e bloccando il ciclo cellulare a livello della fase S-G2. La radioterapia, invece, impedisce alle cellule di replicarsi e ne causa la morte mediante ionizzazione delle molecole di DNA. In particolare, la radioterapia colpisce gli spermatogoni, cellule molto radiosensibili a causa della loro intensa attività mitotica, così come gli spermatozoi. Entrambe le terapie antineoplastiche inducono frammentazione nucleare e successiva morte cellulare. A livello spermatogenetico tali terapie determinano, quindi, estesi danni che prevedono azoospermia transitoria o irreversibile e oligoastenoteratozoospermia (OAT) (5). Pertanto, la crioconservazione prima di qualsiasi trattamento antineoplastico è uno strumento indispensabile per preservare la fertilità, dando a questi uomini la possibilità di diventare padri utilizzando gli spermatozoi crioconservati anche molti anni dopo la terapia. La crioconservazione preserva la fertilità mantenendo le cellule e i tessuti a -196°C in azoto liquido per un tempo indefinito. I pazienti oncologici in età fertile, pur dovendo affrontare un problema molto grave, trovano nella crioconservazione del seme non solo la speranza di una fertilità futura ma anche un sostegno psicologico per affrontare le varie fasi dei protocolli terapeutici. È pertanto necessario informare il paziente neoplastico di questa possibilità in caso di terapie che possano ledere in modo irreversibile la capacità fecondante ed è altrettanto imperativo eseguire la crioconservazione prima dell'inizio di qualsiasi terapia che possa interferire con la spermatogenesi e con l'integrità del genoma. Come stabilito dalle linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e dell'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), il counselling

riproduttivo ai giovani pazienti oncologici andrebbe proposto subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per condividere le migliori strategie di preservazione della fertilità che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva. Se il paziente è interessato e ne ha l'indicazione, vanno illustrate le diverse metodiche di preservazione dei gameti o di riduzione della tossicità gonadica a disposizione. Il counselling riproduttivo va eseguito da un medico che abbia adeguate competenze di medicina della riproduzione. Il counselling richiede comunque un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace dell'equipe composta dall'oncologo, dal medico della riproduzione, dal chirurgo, dal biologo, dallo psicologo, ect. Non dovrà più esistere una medicina dove ciascun specialista si occupa esclusivamente di un organo o di una patologia. 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. Si avverte pertanto la necessità di un'unità di approccio e gestione della problematica al fine di organizzare un percorso condiviso di consulenza, selezione dei pazienti e delle metodiche da proporre, timing delle procedure, follow-up degli esiti chirurgici e oncologici. In Italia, il tema della prevenzione della fertilità è stato per troppo tempo sottovalutato. Per questo motivo, nelle recenti Raccomandazioni AIOM-SIE-SIGO su oncofertilità si sottolinea la stretta necessità di creare una rete organizzativa dei Centri, con strutture specializzate distribuite su tutto il territorio.

Flow chart counseling oncologico per crioconservazione seme: (6-7)

- Diagnosi di tumore da parte del centro oncologico.
- Immediata richiesta di consulenza alla struttura deputata alla crioconservazione dei gameti dove il paziente effettuerà un counseling appropriato per la sua patologia di base da parte dello specialista endocrinologo/ andrologo e dallo psicologo
- Crioconservazione del seme post orchietomia in caso di tumore del testicolo e comunque prima dell'inizio della chemio e/o radioterapia nel caso di linfomi, leucemie o altre neoplasie d'organo.
- Nel tumore del testicolo la crioconservazione del seme può essere effettuata anche in maniera preventiva prima dell'orchietomia, laddove lo specialista andrologo del centro lo ritenga opportuno, per poi procedere ad una successiva crioconservazione del seme post intervento.
- Programmare follow up trimestrale per visita andrologica, ecografia testicolare e spermogramma per monitorare le caratteristiche strutturali dell'apparato riproduttivo e per verificare il mantenimento della spermatogenesi o la sua ripresa in caso di azoospermia o grave oligozoospermia post trattamento.
- Una volta ripresa la normale spermatogenesi (si intende la spermatogenesi uguale o prossima alle condizioni pre-trattamento), lo specialista andrologo del centro, in accordo con il paziente, valuterà l'opportunità di mantenere il seme congelato o eliminarlo ma non prima di 2 anni. Infatti, il paziente deve essere informato di astenersi da rapporti non protetti per almeno 2 anni dalla fine del trattamento, al fine di evitare danni genotossici nella prole.

Bibliografia

- 1) Paoli D, Gallo M, Rizzo F, Spanò M, Leter G, Lombardo F, Lenzi A, Gandini I. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment. *Andrology*. 2015 Jan; 3(1):122-8.
- 2) Caponecchia L, Cimino G, Sacchetto R, Fiori C, Sebastianelli A, Salacone P, Marcucci I, Tomassini S, Rago R. Do malignant diseases affect semen quality? Sperm parameters of men with cancers. *Andrologia*. 2016; 48,:333–340
- 3) Barlevy D, Elger B, Wangmo T, Ravitsky V. Adolescent oncofertility discussions: Recommendations from a systematic literature review. *AJOB Empirical Bioethics* . 2017:8
- 4) Raccomandazioni AIOM-SIE-SIGO su oncofertilità, 2017
- 5) Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P, Lenzi A. Effect of chemo-or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006;21:882– 889.
- 6) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K; American Society of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
- 7) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; 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.

Autore: Rocco Rago (RM)– Teresa Cocchiaro (RM) – Mariagrazia Gallo (RM)

Commissione Linee Guida SIAMS: Elisa Giannetta (Roma), Sandro La Vignera (Catania), Sara Marchiani (Firenze), Pier Francesco Palego (Padova)