



SCHEDA INFORMATIVA PER IL CONSENSO AL CONGELAMENTO OVOCITARIO AI FINI DI PRESERVARE LA FERTILITÀ' IN PAZIENTI ONCOLOGICHE

I recenti progressi nell'ambito delle terapie per il cancro hanno migliorato in maniera significativa la sopravvivenza delle pazienti oncologiche. I trattamenti radio- e chemio-terapici hanno tuttavia azione fortemente citotossica, in particolare a livello delle gonadi (ovaio), potendo causare insufficienza ovarica precoce e conseguente infertilità. L'età della paziente al momento del trattamento, la dose cumulativa e il tipo di chemioterapico sono i parametri più importanti per valutare il rischio di danno gonadico.

La Società Americana di Medicina della Riproduzione (ASRM) stabilisce l'obbligo da parte dello specialista oncologo di informare la paziente del rischio di infertilità legato ai trattamenti antineoplastici. Tale informazione deve passare anche attraverso un counseling appropriato svolto da un medico ginecologo specialista in medicina riproduttiva.

La letteratura scientifica internazionale descrive differenti tecniche per la conservazione della fertilità, molte delle quali al momento attuale sono applicate solo in pochi centri e in maniera non routinaria. L'unica tecnica considerata come 'riferimento' allo scopo di garantire una possibilità procreativa futura è il congelamento embrionario, che tuttavia in Italia non è legale (Legge 40/2004, Art. 12 Comma 4, divieto al congelamento embrionario).

In alternativa ad esso la tecnica più diffusa è il congelamento ovocitario, che permette di superare gli ostacoli di natura etica del congelamento embrionario e inoltre può essere proposto alle pazienti senza partner stabile.

Altre tecniche, applicate più raramente, sono: il congelamento di ovociti immaturi e relativa maturazione in vitro e la crioconservazione di tessuto ovarico. Le gravidanze ottenute grazie a queste metodiche sono al momento sporadiche e la loro applicazione avviene in maniera non standardizzata. In conclusione, il numero limitato di pazienti sottoposte ad esse e la scarsa riproducibilità dei dati non permette di quantificarne l'efficacia o la superiorità rispetto alle metodiche al congelamento embrionario ed ovocitario.

Nella nostra struttura la tecnica impiegata al fine di preservare la fertilità nelle pazienti oncologiche è la crioconservazione ovocitaria (cioè il congelamento e la conservazione a temperature estremamente basse delle cellule).

La crioconservazione ovocitaria necessita di protocolli che prevedono l'uso di crioprotettori (sostanze che permettono di 'disidratare' la cellula e quindi limitano i danni provocati dal cambiamento di stato dell'acqua durante i repentini sbalzi di temperatura) e di particolari procedure di congelamento e scongelamento.

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411
<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410

Tali procedure sono oggetto di continua ricerca scientifica, volta a stabilirne (e migliorarne) l'efficacia e la sicurezza. Infatti alcune strutture cellulari possono venire danneggiate per effetto delle basse temperature e delle sostanze utilizzate come crioprotettori.

Tali danni tuttavia risultano essere transitori e scompaiono quando la temperatura della cellula viene riportata a 37°C, determinando quindi una fecondazione normale e un corretto sviluppo embrionale. La percentuale di ovociti fecondati normalmente è simile a quella ottenuta da fecondazione di ovociti freschi.

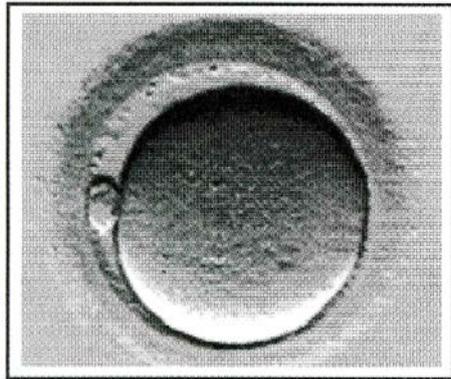


Fig. 1 Ovocita maturo (MII)

Le sollecitazioni meccaniche della membrana cellulare, conseguenti ai cambiamenti di volume che si verificano durante il processo, può provocare tuttavia lisi (distruzione) cellulare, in percentuali fino al 30%.

La metodica classica di crioconservazione ovocitaria è applicata di routine a ovociti maturi (MII) (Fig. 1). Il congelamento di ovociti immaturi (VG o MI) (Fig. 2) necessita poi al momento del scongelamento una maturazione in vitro per il raggiungimento della fase maturativa necessaria per la fecondazione.

La maturazione in vitro (IVM) degli ovociti è una tecnica sperimentale, non applicata nella nostra struttura; tuttavia il protocollo di preservazione della fertilità utilizzato dal nostro centro prevede il congelamento di tutti gli ovociti raccolti (MII, MI e VG), in considerazione di possibili sviluppi futuri della tecnica IVM e del fatto che la paziente possa trasferire i propri ovociti congelati presso altri centri.

La durata del congelamento potrebbe essere considerata in linea teorica illimitata.

Tuttavia la letteratura scientifica recente riporta dati su periodi di congelamento non superiori a 48 mesi. Gli studi dimostrano che non ci sono differenze di risultati, in termini di percentuale di sopravvivenza,

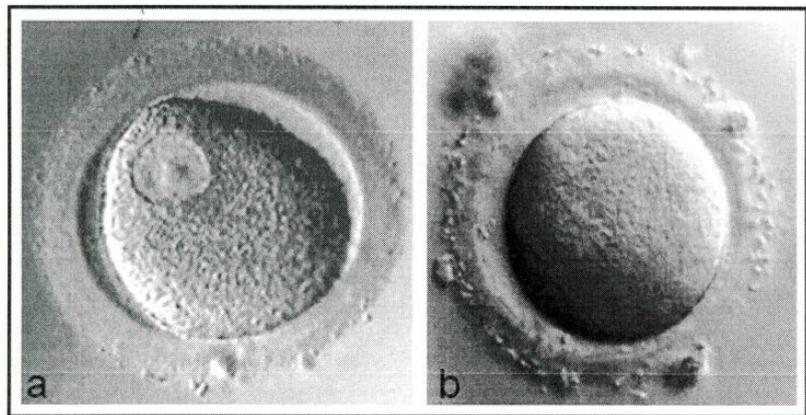


Fig. 2 Ovocita immaturo: a) vescicola germinale (VG), b) stadio MI

fecondazione, sviluppo embrionario e impianto tra ovociti crioconservati per periodi brevi (da 1 a 6 mesi) e ovociti crioconservati per periodi più lunghi (da 7 a 48 mesi). Dati in numero limitato suggeriscono possibilità di utilizzo con successo anche di ovociti crioconservati per più lunghi periodi (ad esempio 5 anni).

L'efficacia della metodica, in termini di probabilità di ottenere una gravidanza, è inferiore alle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita eseguite su materiale 'a fresco'. Il tasso di

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411

<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it;

FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)

lunedì-venerdì ore 7.30-17.00

840.000.664

Equipe medica

lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00

049-821.3413

Laboratorio: prenotazione spermogrammi

lunedì-giovedì ore 8.30-9.00

049-821.3408

Annuncio inizio mestruazioni

lunedì-venerdì ore 9.00-9.30

049-821.3413

Prenotazione consegna del piano terapeutico

lunedì-venerdì ore 10.00-12.00

049-821.3413

Risultati e prosecuzione trattamenti

lunedì-venerdì ore 14.00-14.30

049-821.3413

Psicologa PMA

049-821.3410



gravidanza da ovociti congelati, secondo dati italiani pubblicati dal Ministero della Salute relativi all'anno 2008, è del 12.1% per ciclo e del 15% per transfer. I dati ottenuti dalla nostra struttura per l'anno 2009 sono sovrapponibili ai precedenti (11.1% per ciclo e 13.5% per transfer) e hanno visto un graduale incremento dal 2004 ad oggi, dovuto alla progressiva padronanza della metodica e alla migliore selezione degli ovociti sottoposti a congelamento-decongelamento. Tali dati non sono tuttavia specifici per pazienti che si siano sottoposte a preservazione della fertilità.

Nella nostra struttura, la procedura per l'ottenimento degli ovociti si articola nel modo seguente:

---induzione della crescita follicolare multipla: generalmente si utilizza un farmaco che stimola la crescita anche di più follicoli ovarici (gonadotropina di estrazione o di sintesi). Quando il monitoraggio ecografico e ormonale evidenzia il raggiungimento della maturità ovocitaria, viene usato un farmaco che simula il picco ormonale dell'ovulazione (hCG o LH di sintesi) per indurre l'ultima fase maturativa dell'ovocita. L'inizio dell'induzione della crescita follicolare non può avvenire in qualunque momento del ciclo mestruale, quindi la sua fattibilità è stabilita sulla base di dosaggi ormonali ed ecografia pelvica. La durata della stimolazione ovarica non è prevedibile: in media essa può prolungarsi per due settimane, con grande variabilità da paziente a paziente. E' necessario considerare quindi che tale stimolazione potrebbe ritardare l'inizio di un'eventuale trattamento chemioterapico o l'esecuzione di indagini diagnostiche che utilizzano radiazioni ionizzanti.

---prelievo ovocitario: consiste nell' aspirazione dei follicoli ovarici sotto guida ecografica per via transvaginale. La procedura si effettua sotto neuroleptoanalgesia-sedazione e ha durata di circa 15 minuti. Sebbene le complicanze chirurgiche del gesto siano rare, esso può comportare lesioni accidentali di organi adiacenti alle ovaie che potrebbero richiedere ricovero ospedaliero ed eventuale intervento chirurgico riparatore. Il prelievo ovocitario ecoguidato inoltre può esitare nel mancato ritrovamento degli ovociti, nonostante il monitoraggio ecografico ed ormonale risultino normali.

---congelamento ovocitario: dopo il prelievo ovocitario tutti gli ovociti vengono sottoposti a crioconservazione. Il protocollo di congelamento è un protocollo standard basato su medium di coltura commerciali contenenti 1,2-propandiolo (PROH) 1.5 M e saccarosio 0.3 M e congelamento lento e graduale. Lo stoccaggio degli ovociti crioconservati ha scadenza annuale ed è rinnovabile. Qualora la paziente desideri prolungarlo o al contrario decida di rinunciare agli ovociti congelati, deve contattare direttamente la nostra struttura per comunicare agli operatori la propria volontà.

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411
<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410



Bibliografia

- 1)-ASRM. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Fertil Steril 2005;83(6):1622-1628
- 2)-Fabbri et al. Tecniche di crioconservazione riproduttiva. Riv. It. Ost. Gin.2004;3,33-40
- 3)-Parmegiani et al. Long-term cryostorage does not adversely affect the outcome of oocyte thawing cycles. Reprod Biomed Online. 2009; 19:374-9
- 4)-Parmegiani et al. Blastocyst formation, pregnancy, and birth derived from human oocytes cryopreserved for 5 years. Fertil Steril 2008;90:2014.e7-10
- 5)-Ministero della Salute. Relazione del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge contenente Norme in Materia di Procreazione Medicalmente Assistita (Legge 19 Febbraio 2004, n. 40, articolo 15). Attività anno 2008
- 6)-Maltaris et al. Fertility preservation for young female cancer patients. In vivo 2009;23:123-130
- 7)-Ata et al. Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2010;24:101-112
- 8)-Legge n. 40 del 19 Febbraio 2004
- 9)-Linee Guida PMA D. 21 Luglio 2004 (GU n.191 del 16.8.2004)
- 10)-D. 4 Agosto 2004 (GU n.200 del 26.8.2004)
- 11)-Delibera Giunta Regione Veneto n. 658 del 4.3.2005
- 12)-Linee Guida PMA D. 11 Aprile 2008 (GU n. 101 del 30.4.2008)
- 13)-Sentenza Corte Costituzionale n. 151 dell' 8.5.2009
- 14)-Disposizione Azienda Ospedaliera di Padova Prot.n. 24272 del 7.5.2003- Dir.Sanitario Dott. P.Grasso
- 15)-Disposizione Azienda Ospedaliera di Padova Prot.n. 20910 e Prot.n.154/2004/CLI del 7.4.2004- Dir.Sanitario Dott. P.Grasso
- 16)-Disposizioni Regione Veneto DGR V n. 4450 del 28.12.2006

Via Nicolò Giustiniani n. 3 - 35128 Padova - Centralino Portineria 049 821.3410 - 821.3411
<http://www.ginecologia.unipd.it>; dip.ginecologia@unipd.it; FAX 049-821.3409

Prenotazione consulenze ambulatoriali (CUP)	lunedì-venerdì ore 7.30-17.00	840.000.664
Equipe medica	lunedì-venerdì ore 11.00 - 12.00	049-821.3413
Laboratorio: prenotazione spermogrammi	lunedì-giovedì ore 8.30-9.00	049-821.3408
Annuncio inizio mestruazioni	lunedì-venerdì ore 9.00-9.30	049-821.3413
Prenotazione consegna del piano terapeutico	lunedì-venerdì ore 10.00-12.00	049-821.3413
Risultati e prosecuzione trattamenti	lunedì-venerdì ore 14.00-14.30	049-821.3413
Psicologa PMA		049-821.3410