



## **Position Paper: Tecniche di Riproduzione Assistita e Tumori dell'Infanzia.**

*Grande impatto nelle scorse settimane ha avuto (Terragni, 10 Dicembre 2017) il commento ad una pubblicazione (Wainstock, et al., 2017) su un aumento dei tumori infantili nei bimbi nati da tecniche di riproduzione assistita (fertilizzazione in vitro / iniezione intracitoplasmatica dei gameti).*

*Sempre più spesso nel nostro Paese e almeno in una parte di un'America della restaurazione creazionista (Paulson, 2017), soprattutto quando i temi coinvolgono contraccezione, terapie ormonali e tecniche di procreazione assistita, assistiamo a un dibattito su notizie false o non riportate in modo corretto rispetto alle fonti. Molte associazioni tra patologie e fattori che possono influenzarle e aumentarne o diminuirne il rischio che vengono pubblicate dalla ricerca clinica osservazionale sono spesso false e il reale peso di una minoranza di queste che sono vere è spesso esagerata. Questo problema ha molte cause, tra cui l'incapacità di autori, revisori e redattori anche di riviste di grande prestigio, di riconoscere le limitazioni intrinseche di questi studi. Questo problema è particolarmente vero per le associazioni, variamente definite come rischi relativi (RR) o rapporti di probabilità (OR) minori di 4 volte la probabilità che l'evento si verifichi in assenza della condizione indagata. Tali relazioni tra eventi, comunemente riportate dalla letteratura medica, sono spesso più probabilmente attribuibili a pregiudizi o mera casualità rispetto a una reale relazione di causa-effetto. In generale, eccetto che il RR in studi di coorte siano superiori a 2 o 3 e gli OR in studi caso-controllo siano superiori a 3 o 4, ossia 2-4 volte l'incidenza nella popolazione di controllo, questi risultati non dovrebbero essere considerati credibili. Tuttavia, anche queste raccomandazioni sui rilievi statistici non sono sufficienti: solo una migliore formazione e una maggior attenzione da parte di ricercatori, reviewers, editori e un grande scetticismo da parte dei lettori sono in grado di evitare i pericoli di falsi allarmi, pseudo-epidemie e loro nefaste conseguenze (Grimes and Schulz, 2012).*

*Dopo un lungo dibattito e aver discusso la letteratura e i nostri dati, abbiamo deciso di proporre per le coppie e per i colleghi (medici, biologi, infermieri) di altre discipline che*



*sono spesso estranee a questi argomenti, un breve commento su ciò che sappiamo e su cosa non sappiamo, in maniera da condividere un messaggio comune e una risposta chiara alle donne e gli uomini che ci interrogano su questi temi ed ai genitori delle migliaia di creature che sono nate grazie al nostro lavoro.*

*Il quesito è quindi se la fecondazione e lo sviluppo dell'embrione dalle 2 alle 150 cellule circa (2-5 giorni) all'interno del laboratorio rappresentino un aumento di rischio per lo sviluppo di neoplasie in età pediatrica e nell'adolescenza. Il tema non è accademico, giacché una coppia su quattro ha una difficoltà riproduttiva o una diagnosi d'infertilità e il 2-5% dei nostri figli nascono grazie al ricorso a una tecnica di riproduzione assistita.*

*Lo studio Israeliano riportato dai giornali (Terragni, 10 Dicembre 2017) presenta dati retrospettivi su 242.187 bimbi nati di cui 2.603 (1.1%) concepiti grazie a fecondazione in vitro (IVF); 1,172 (0.7%) concepiti con una terapia d'induzione dell'ovulazione, e 237,863 (98.3%) concepiti spontaneamente.*

*Le madri nei tre gruppi erano diverse per età, numero di gravidanze e parti, epoca gestazionale al parto, nati prematuri e peso alla nascita, ipertensione e diabete antecedente la gravidanza, diabete gestazionale e ipertensione indotta dalla gravidanza. Nel periodo studiato (0-18 anni) 429 bimbi (1,77%) sono stati ricoverati con una diagnosi di neoplasia maligna, di cui 415 (1,74%) concepiti spontaneamente, 7 (4.06%) dopo induzione dell'ovulazione e 7 (2.68%) dopo fecondazione in vitro.*

*L'analisi multivariata, senza considerare numerosi fattori confondenti, presenta un rischio relativo di 1.89 (CI 0.89-4.02) per la fecondazione in vitro e di 2.03 (CI 0.96-4.30) per l'induzione dell'ovulazione rispetto ai concepimenti spontanei. L'incidenza di un tumore maligno è quindi fortunatamente bassa sia nei bimbi concepiti spontaneamente che dopo tecniche in vitro e non è statisticamente diversa tra i bimbi in vitro e da concepimento spontaneo, sebbene per alcuni tumori maligni, mutazioni maggiormente presenti in alcune popolazioni, possano incidere su un aumento di alcune neoplasie come la leucemia linfoide acuta (Shah, et al., 2013). Gli stessi autori concludono che, come per gran parte della letteratura sugli esiti associati ai trattamenti dell'infertilità, è difficile determinare se gli eventi avversi siano correlati ai trattamenti o all'infertilità stessa e alle cause che l'hanno generata (Wainstock, Walfisch, Shoham-Vardi, Segal, Harlev, Sergienko, Landau and Sheiner, 2017).*



*Il Registro Norvegese delle Nascite ha pubblicato nel 2016 uno studio di coorte su tutti i nati nel periodo 1984-2011 e i dati del Registro Norvegese dei Tumori. 1.862.876 bimbi concepiti spontaneamente e 25.782 dopo IVF. Nei concepimenti spontanei sono stati osservati 4.523 casi di tumore e 49 nei nati da ART. Non è stata trovata nessuna correlazione tra tumore e ART (HR 1.21; 95% CI 0.90–1.63) e sebbene si sia riscontrato un aumento per alcuni tipi di leucemia e linfomi, gli autori concludono che il potere del loro studio ed i numeri di tumori riscontrati fosse troppo piccolo per essere rilevante (Reigstad, et al., 2016).*

*Una meta-analisi del 2013 su dieci studi pubblicati indica un aumento di rischio relativo per i bimbi nati da tecniche di fecondazione in vitro di tumore nell'infanzia (RR 1.33; CI, 1.08–1.63), ma lo stesso autore pubblica uno studio di coorte su 2.830.054 bimbi nati in Danimarca tra il 1964 e il 2006. 125.844 di questi bimbi aveva una madre infertile ed è stata analizzata questa condizione in relazione ad un possibile effetto sul rischio di tumore. L'analisi è stata condotta separatamente per tumori dell'infanzia (0-18 anni) e dei giovani adulti (>20 anni). I bimbi nati da donne con problemi d'infertilità hanno mostrato un aumento di rischio per tutti i tipi di tumore sia per dell'infanzia (1.18; CI, 1.05-1.32) che dei giovani adulti (1.22; CI, 1.04-1.43). I bimbi di donne con problemi d'infertilità mostrano in questo studio un aumento significativo di rischio di leucemia nell'infanzia (1.30; CI, 1.06- 1.60) e di tumori endocrini nei giovani adulti (2.67; CI, 1.35-5.29). Se confermato questo dato porterebbe a un aumento, piccolo ma importante, di quattro neoplasie maligne nell'infanzia e di circa nove nei giovani adulti ogni 100,000 nati esposti a una condizione d'infertilità prima del concepimento (Hargreave, et al., 2015, Hargreave, et al., 2013).*

*Un recentissimo studio (Williams, et al., 2018) riporta i dati su tutti i bimbi nati in Gran Bretagna dal 1992 al 2008 incrociandoli con il Registro Tumori sino al 15 anni di età e 12.137 nati da tecniche di donazione (ovociti, sperma, embrioni). Sono stati osservati 12 tumori rispetto un numero atteso di 14.4 previsto (rapporto di incidenza standardizzato (SIR) 0,83; 95% CI 0,43 – 1,45; P = 0,50). Un piccolo aumento del rischio di rischio è stato osservato solo per l'epatoblastoma, ma i numeri e i rischi assoluti sono piccoli (< 5 casi osservati; SIR 10,28; IC 95% 1,25 – 37,14; P < 0.05) e questo tumore è in genere associato a un basso peso alla nascita.*

*In conclusione almeno allo stato attuale di quello che sappiamo, non è stato osservato un*



*aumento di rischio di sviluppare un tumore nei bimbi e nei giovani concepiti con tecniche di fecondazione e sviluppo in vitro dell'embrione, come non si è riscontrato un aumento di rischio di malformazioni alla nascita (Davies, et al., 2012, Levi Setti, et al., 2016) e di tumore (Brinton, et al., 2015, Luke, et al., 2015, Siristatidis, et al., 2013) nelle donne che si sottopongono a terapie d'induzione dell'ovulazione e prelievo degli ovociti quando sono confrontate popolazioni omogenee per età, fattori di rischio e una condizione d'infertilità. Nessun problema quindi, solo falsità, solo articoli spinti dall'assoluta necessità di pubblicare di molti ricercatori, dalla voglia della stampa, del web di creare attenzione attorno a loro e dei molti ambienti che ancora si oppongono con ogni mezzo alla diffusione e accesso alle terapie dell'infertilità?*

*Purtroppo anche quest'affermazione è solo una parte della realtà. Sappiamo come l'avanzare dell'età dei partner sia maschile che femminile non solo espone la coppia ad un aumentato rischio di non concepire e certamente ad un aumento del tempo necessario a ottenere una gravidanza (Kovac, et al., 2013, Meldrum, 2013), ma come i figli di genitori più anziani (Smajdor and Johnson, 2015) abbiano un maggior rischio, anche se modesto in termini numerici, di sviluppare patologie metaboliche, diabete, alcune anomalie neurologiche e di sviluppare tumori.*

*La medicina non è in grado di rispondere a un fenomeno come l'aging, anche sotto il profilo riproduttivo delle persone (Dumesic, et al., 2015, Meldrum, 2013), che con un supporto a un corretto stile di vita e riducendo i rischi provocati da ambiente e sostanze nocive come gli interferenti endocrini.*

*La riproduzione assistita è in grado di rispondere solo in minima parte ad una domanda in cui infertilità ed 'aging' della coppia sono il reale quesito (Wyndham, et al., 2012). I 'miracoli' inoltre sono sempre più spesso legati all'uso di gameti esterni alla coppia, che per la giovane età dei donatori porta indietro l'orologio della natura.*

*Mentre scopriamo tuttavia che una gravidanza oltre i 40 anni potrebbe avere un effetto benefico per la madre (Falick Michaeli, et al., 2015) attraverso una parziale rigenerazione di alcuni tessuti grazie all'apporto delle cellule della placenta e del feto e come esista una relazione tra fertilità e longevità (Ehrlich, 2015, Laufer, 2015), in ambito scientifico assistiamo alla crescita di un dibattito su come il rischio d'infertilità e di tumore siano per aspetti genetici, epigenetici e ambientali un percorso che ha sempre più punti di contatto. I*



*meccanismi che sono alla base di questa comune condizione è e sarà per molto tempo oggetto di studio per conoscere, prevenire e curare aspetti che ci sono ancora in parte ignoti (Hotaling, et al., 2017). Una passata condizione d'infertilità dovrà essere, sia per l'uomo sia per la donna o essere nati dopo un difficile percorso riproduttivo, una condizione che tutti dovremo ricordare come un possibile aumentato rischio di cui tenere conto. Il tempo per ottenere una gravidanza (Time To Pregnancy) potrebbe divenire un nuovo parametro importante nelle considerazioni sulla salute generale delle persone a prescindere da come si è stati concepiti.*

### Il Consiglio Direttivo

#### della Società Italiana di Fertilità e Sterilità e Medicina della Riproduzione (SIFES e MR).

Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, Ruggieri D, Westhoff CL. Effects of fertility drugs on cancers other than breast and gynecologic malignancies. *Fertil Steril* 2015;104:980-988.

Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803-1813.

Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertil Steril* 2015;103:303-316.

Ehrlich S. Effect of fertility and infertility on longevity. *Fertil Steril* 2015;103:1129-1135. Falick Michaeli T, Bergman Y, Gielchinsky Y. Rejuvenating effect of pregnancy on the mother. *Fertil Steril* 2015;103:1125-1128.

Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. *Obstet Gynecol* 2012;120:920-927.

Hargreave M, Jensen A, Nielsen TS, Colov EP, Andersen KK, Pinborg A, Kjaer SK. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children--a nationwide population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 2015;136:1931-1939.

Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:150-161.

Hotaling J, Laufer N, Rosenwaks Z. Introduction: Cancer Biomarkers and Infertility. 2017, *Fertil Steril*, pp.4-5.

Kovac JR, Smith RP, Lipshultz LI. Relationship between advanced paternal age and male fertility highlights an impending paradigm shift in reproductive biology. *Fertil Steril* 2013;100:58-59.

Laufer N. Introduction: Fertility and longevity. *Fertil Steril* 2015;103:1107-1108.

Levi Setti PE, Moioli M, Smeraldi A, Cesaratto E, Menduni F, Livio S, Morengi E, Patrizio P. Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *J Assist Reprod Genet* 2016.



Luke B, Brown MB, Spector LG, Missmer SA, Leach RE, Williams M, Koch L, Smith Y, Stern JE, Ball GD *et al.* Cancer in women after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2015;104: 1218-1226.

Meldrum DR. Aging gonads, glands, and gametes: immutable or partially reversible changes? *Fertil Steril* 2013;99: 1-4.

Paulson RJ. The unscientific nature of the concept that "human life begins at fertilization," and why it matters. *Fertil Steril* 2017;107: 566-567.

Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust T, Robsahm TE, Oldereid NB, Brinton LA, Storeng R. Risk of Cancer in Children Conceived by Assisted Reproductive Technology. *Pediatrics* 2016;137: e20152061.

Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, Wechsler J, Yang J, Hayes J, Klein RJ *et al.* A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45: 1226-1231.

Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta- analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19: 105-123.

Smajdor A, Johnson MH. I wish my mother had had me when she was younger! *Reprod Biomed Online* 2015;30:441-442.

Terragni M. I figli della provetta a maggior rischio di tumori *Avvenire*. 10 Dicembre 2017, Rome.

Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I, Segal I, Harlev A, Sergienko R, Landau D, Sheiner

E. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population- based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216: 314.e311-314.e314.

Williams CL, Bunch KJ, Murphy MFG, Stiller CA, Botting BJ, Wallace WH, Davies MC, Sutcliffe AG. Cancer risk in children born after donor ART. *Hum Reprod* 2018;33: 140-146. Wyndham N, Marin Figueira PG, Patrizio P. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the "aged biological clock". *Fertil Steril* 2012;97: 1044-1047.