

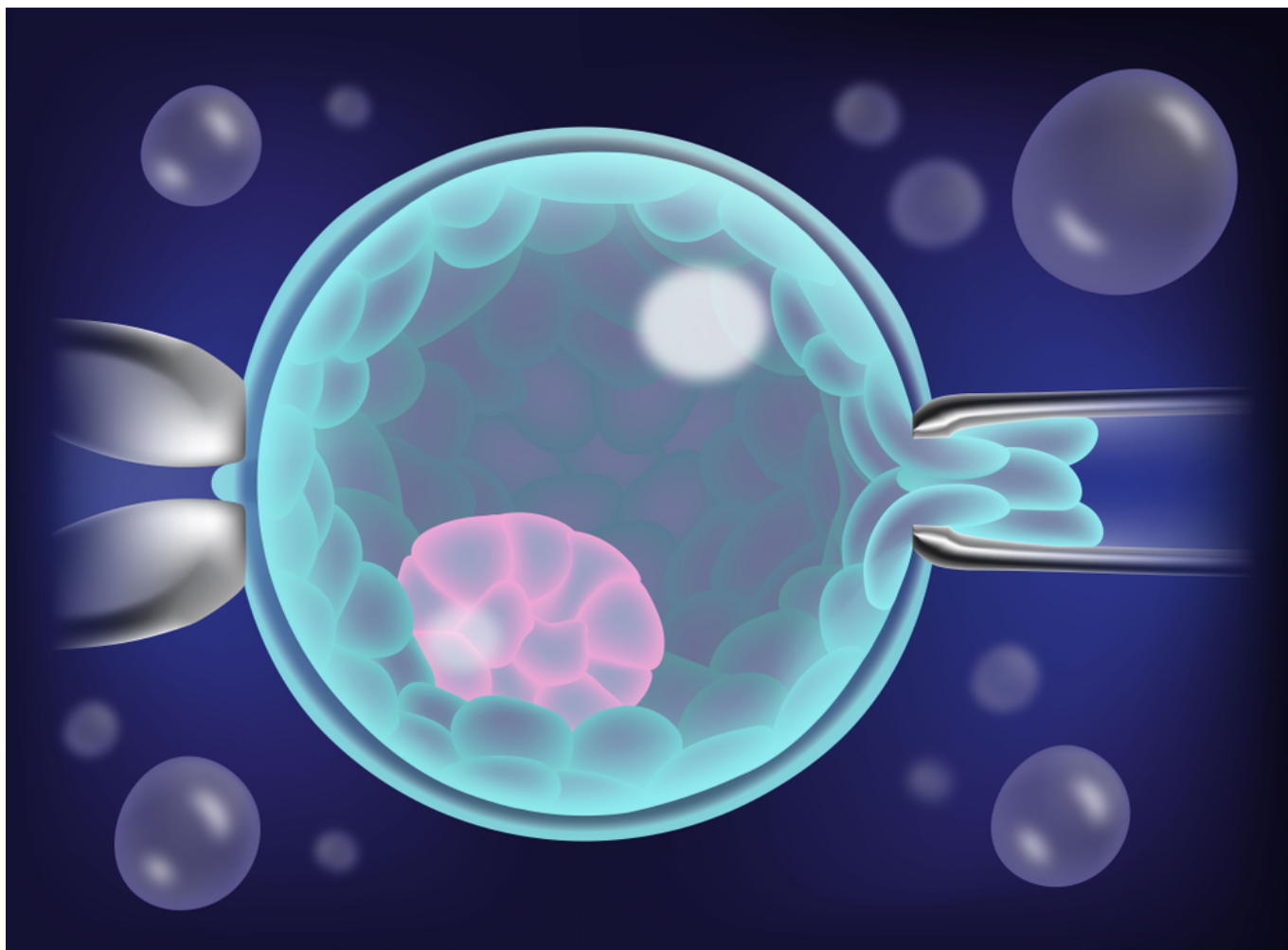
Fecondazione assistita: nuove tecniche, efficacia non dimostrata

Il sogno di tante coppie è avere un bambino. Nonostante la scarsa natalità, si assiste al fenomeno paradossale che chi ha difficoltà ad avere un bambino lo desidera fortemente. La **fecondazione assistita e le nuove tecniche** consentono anche a chi ha avuto forti difficoltà a concepire di avere un bambino tutto suo. **Le nuove tecniche di fecondazione assistita** sono delicate, e non sempre la loro efficacia è dimostrata scientificamente. Tuttavia vengono proposte a pagamento, soprattutto dai centri aziendali di fecondazione assistita che operano ormai da anni sul territorio nazionale.

Questo articolo è dedicato alle coppie cui vengono proposte le **nuove tecniche di fecondazione assistita**.

Analizzando i dati della letteratura scientifica, la maggior parte di queste tecniche non hanno una dimostrazione della loro validità.

Fanno comunque lievitare enormemente i costi della fecondazione assistita e non andrebbero proposte, in quanto costose ed inefficaci.



Fecondazione assistita: nuove tecniche di selezione dell'embrione sano

E' una metodica il cui acronimo inglese è PGT-A (Pre-implantation Genetic Testing-Aneuploidies). E' finalizzata a selezionare gli embrioni sani sul piano genetico-cromosomico. Gli step che consentono di applicare questa metodica sono i seguenti:

- [fecondazione in vitro](#) di tipo ICSI
- crescita degli embrioni fino al 5°-6° giorno ([blastocisti](#))
- biopsia degli embrioni
- congelamento degli embrioni
- trasferimento degli embrioni decongelati in utero

In natura, gli embrioni generati nel corpo della donna sono spesso malati. Questo si verifica soprattutto se:

- la donna ha più di 35 anni
- la coppia ha avuto [aborti ripetuti](#)
- la coppia ha fatto varie volte la [FIVET-ICSI](#) e gli embrioni non hanno mai attecchito
- c'è una storia familiare di abortività
- l'uomo ha delle anomalie genetiche del seme
- la coppia è portatrice sana di [anomalie dei cromosomi](#)
- altre condizioni

Analizzando i vari lavori pubblicati in letteratura, emergono però le seguenti conclusioni ([Cornelisse 2020](#)).

1. Non ci sono prove di buona qualità sufficienti a dimostrare una differenza nel tasso di nati vivi cumulativo, nel tasso dei nati vivi dopo il primo trasferimento di embrioni o nel tasso di aborto spontaneo tra fecondazione in vitro con o senza screening genetico pre-impianto
2. Non sono disponibili dati certi sui tassi, su lavori controllati, di gravidanza
3. **L'effetto del PGT-A sul tasso di gravidanza clinica è incerto**

Le donne devono essere consapevoli del fatto che:

1. non è chiaro se la PGT-A con l'uso di analisi dell'intero genoma sia un'aggiunta efficace alla fecondazione in vitro
2. i costi economici lievitano enormemente per una tecnica che è da considerarsi sperimentale
3. la biopsia che è necessaria alla PGT-A è probabilmente dannosa per l'embrione, come abbiamo illustrato in un recente lavoro pubblicato in letteratura ([Tocci 2020](#))
4. le prove attualmente disponibili non sono sufficienti per supportare la PGT-A nella pratica clinica di routine

5. il costo aggiuntivo di questa metodica, da considerarsi sperimentale, è nei centri privati di almeno 1500 euro

I limiti della diagnosi preimpianto

La metodica ha purtroppo dei grossi limiti. Infatti in molti casi la risposta del laboratorio di biologia molecolare non è così chiara. Le risposte possono infatti essere di 3 tipi:

- embrione sano
- embrione anomalo
- embrione mosaico che contiene sia cellule sane che malate

In questo caso, non si è certi che l'embrione sia sano ma neanche che sia anomalo. Sono stati descritti casi in cui l'embrione mosaico ha dato risultati del tutto paragonabili a quelli di un embrione sano.

Tuttavia Gruppo Donnamed ritiene che un embrione mosaico non debba essere trasferito, data appunto l'incertezza del risultato. **Noi sconsigliamo il trasferimento in utero di un embrione mosaico.**

Doppia stimolazione ovarica

Questa metodica viene spesso proposta come soluzione al problema della [bassa riserva ovarica](#).

Consiste nell'eseguire una doppia stimolazione con farmaci gonadotropinici. La prima stimolazione è di tipo convenzionale, dura 9-12 giorni circa e si conclude con un prelievo ovocitario come si fa routinariamente.

La seconda stimolazione ovarica si inizia dopo qualche giorno dal primo prelievo ovocitario, e si conclude con un secondo prelievo ovocitario.

E' stato proposto che la doppia stimolazione ovarica possa

generare un maggior numero di ovociti e di embrioni di buona qualità.

In realtà, quando si analizzano i dati della letteratura accreditata, si scopre che **la doppia stimolazione ovarica non ha alcun effetto positivo sul tasso di gravidanza.**

Il costo di questa metodica, nei centri aziendali che la propongono, è di almeno 2.000-3.000 euro superiore rispetto al ciclo tradizionale, senza che ci sia alcun dimostrabile effetto sul successo in termini di gravidanza (Sfakianoudis 2020).

La cosa importante è **questa metodica può risultare pericolosa per la salute della donna.** E' stato da noi ipotizzato infatti che questa stimolazione ormonale massiccia e prolungata possa **stimolare in senso tumorale le cellule staminali ovariche**, inducendole alla trasformazione maligna verso il tumore ovarico (Tocci 2022).

human
reproduction


OPINION

Why double ovarian stimulation in an *in vitro* fertilization cycle is potentially unsafe

Angelo Tocci  *

Gruppo Donnamed, Rome, Italy

*Correspondence address. Gruppo Donnamed, Via Cassia 1110, Rome 00189, Italy. E-mail: angelotocci2018@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1156-7251>

Submitted on August 10, 2021; resubmitted on October 27, 2021; editorial decision on November 03, 2021

Blastocisti

La coltura a blastocisti consiste nel far crescere gli embrioni in laboratorio fino al 5°-6° giorno di sviluppo.

Nonostante alcuni dati preliminari mostrassero un aumento del tasso di gravidanza trasferendo embrioni in stadio avanzato di

coltura, una revisione della letteratura recente ([Martins 2017](#)) ha dimostrato che **non c'è alcuna superiorità della blastocisti rispetto al trasferimento di embrioni al giorno 3 di sviluppo.**

Il costo aggiuntivo di questa metodica, a tutt'oggi priva di qualunque dimostrazione di efficacia clinica, si aggira nei centri privati intorno ai 500 euro.

Graffio endometriale (endometrial stratching)

Nonostante alcune dimostrazioni che questa metodica potesse aumentare il tasso di gravidanza dopo fallimenti, un recente lavoro della letteratura ([van Hoogenhuijze 2021](#)) mostra:

1. l'efficacia di questa metodica è scarsa se non assente
2. **il graffio endometriale può essere dannoso**
3. gli studi finora pubblicati non consentono conclusioni certe

Studio molecolare della parete interna dell'utero

Questa è una tecnica recentissima. Una delle metodiche si chiama **ERA test**. E' quello che usiamo in Gruppo Donnamed perchè:

- è quella più studiata
- ci sono maggiori prove scientifiche di efficacia
- è stata creata inizialmente dal gruppo che l'ha inventata



I vantaggi sono:

- di studiare l'endometrio, la parete interna dell'utero dove l'embrione si impianta
- di scoprire come si comportano oltre 200 geni di impianto
- **si trasferisce l'embrione in un utero geneticamente predisposto ad accogliere l'embrione**
- i tassi di successo di questa **nuova tecnica di fecondazione assistita** sono elevati
- lo studio dell'endometrio è migliore rispetto al monitoraggio ecografico dell'endometrio, basato solo su:
 - spessore endometriale
 - aspetto ecografico dell'endometrio durante la preparazione per il transfer embrionale
 - trilineare, il migliore
 - compatto, il peggiore

Come si fa lo studio molecolare dell'endometrio?

- si fa un ciclo di preparazione endometriale, **come se si dovesse trasferire l'embrione sano**
- **l'embrione sano non viene trasferito in questo primo ciclo**
- il giorno in cui si farebbe il trasferimento dell'embrione, si fa invece una biopsia dell'endometrio:
 - ambulatoriale
 - senza anestesia
 - senza disturbi
- si aspetta la risposta del laboratorio che analizza la biopsia
- il laboratorio ci dirà:
 - se il giorno prescelto per il transfer è corretto, oppure se occorre:
 - anticipare il transfer embrionale
 - posticipare il transfer embrionale

A questo punto:

- si prepara l'endometrio nella stessa identica maniera usata la prima volta
- il giorno in cui la prima volta abbiamo fatto la biopsia, si trasferisce invece l'embrione
- sulla base della risposta del test, **sappiamo esattamente il giorno e l'ora in cui dobbiamo trasferire l'embrione**

Nuove tecniche di fecondazione assistita: preparazione dell'utero

Oggi sappiamo molto di più della parete interna dell'utero, l'endometrio, dove l'embrione viene accolto.

Quindi possiamo preparare l'utero aggiungendo alla classica preparazione con estrogeni e progesterone altri farmaci finalizzati a:

- aumentare i tassi di attecchimento
- modulare la risposta immunitaria della donna, che a volte può provocare un rigetto dell'embrione
- migliorare l'afflusso di sangue all'utero, e quindi la possibilità che esso possa accogliere meglio l'embrione

Approfondimenti

Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 8;9(9):CD005291.

Tocci A. The unknown human trophectoderm: implication for biopsy at the blastocyst stage. J Assist Reprod Genet. 2020 Nov;37(11):2699-2711.

Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer:

systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 May;49(5):583-591.

van Hoogenhuijze NE, Mol F, Laven JSE, et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Hum Reprod.* 2021;36(1):87-98.

Sfakianoudis K, Pantos K, Grigoriadis S, et al. What is the true place of a double stimulation and double oocyte retrieval in the same cycle for patients diagnosed with poor ovarian reserve? A systematic review including a meta-analytical approach. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(1):181-204

Tocci A. Why double ovarian stimulation in an in vitro fertilization cycle is potentially unsafe. *Hum Reprod.* 2022;37(2):199-202.