

**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA)  
per la Preservazione della Fertilità nei pazienti oncologici ed oncoematologici  
adulti e in età evolutiva.**

1. Premessa
2. Scopo/Obiettivi
3. Campo di applicazione
4. Glossario e Definizione
5. Responsabilità e descrizione delle attività
6. Introduzione
7. Epidemiologia
8. Gonadotossicità da chemio/radioterapia antiblastica
9. Strategia di preservazione della fertilità nei pazienti di sesso maschile
10. Strategia di preservazione della fertilità nei pazienti di sesso femminili
11. Identificazione dei pazienti
12. Procedure da seguire presso i centri di Preservazione della Fertilità
13. Diagrammi di flusso
14. Preservazione della fertilità in età pediatrica
15. Riferimenti
16. Revisione
17. Indice revisioni

## 1. Premessa

Il presente è un modello di percorso specialistico che consente l'attivazione di interventi coordinati e interdisciplinari focalizzati sulla gestione clinica della preservazione della fertilità dei pazienti a cui viene posta diagnosi di patologia oncologica.

## 2. Scopo/ Obiettivi

Il presente documento ha gli obiettivi di:

- Individuare il gruppo target di pazienti che, secondo le più recenti indicazioni della letteratura scientifica, possano beneficiare di interventi/procedure volti a proteggere la loro fertilità;
- Identificare le strategie di preservazione della fertilità più opportune per ciascuna tipologia di paziente;
- Definire le modalità di attivazione ed accesso di tali pazienti al percorso di preservazione della fertilità.

## 3. Campo di applicazione

Il presente PDTA è applicato dalle Aziende Ospedaliere ed Aziende Ospedaliere Universitarie della Regione Campania nell'ambito di:

- Rete Oncologica Campana (ROC)
- Centri Oncologici
- Centri Ematologici
- Centri di Onco-Ematologia Pediatrica
- Istituti di cellule e tessuti- PMA

## 4. Glossario e Definizioni

**Oncofertilità:** Preservazione della fertilità in pazienti oncologici, attraverso specifici trattamenti e interventi medici e farmacologici.

**Procreazione medicalmente assistita:** è l'insieme delle tecniche utilizzate per aiutare il concepimento in tutte le coppie, nei casi in cui il concepimento spontaneo è impossibile o estremamente remoto.

**Stimolazione ovarica controllata:** somministrazione giornaliera farmaci per indurre il reclutamento e la crescita di follicoli ovarici per il recupero di ovociti maturi

**Protocollo Random start:** I protocolli di stimolazione ovarica controllata ad inizio random stanno emergendo come un approccio attraente in quanto minimizzano i ritardi nella terapia del cancro. Tali protocolli si basano sulla presenza di più ondate di reclutamento follicolare all'interno di un singolo ciclo ovarico e sono indipendenti dalla sincronizzazione dell'endometrio e con l'inizio della fase mestruale.

**Gonadotropine:** ormoni ipofisari di origine estrattiva o ottenuti con tecnologia ricombinante somministrati da soli (FSH) o in associazione (FSH-LH) allo scopo di realizzare la Stimolazione ovarica controllata

**Agonista GnRH:** L'agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, più generalmente abbreviato in agonista GnRH (abbreviazione dalla terminologia inglese gonadotropin-releasing hormone) è una classe di farmaci sintetici a struttura peptidica, modellati sul GnRH, utilizzati per la terapia di alcune tipologie di tumori o per indurre l'ovulazione durante la stimolazione ovarica controllata.

**Antagonista del GnRH:** Gli antagonisti del GnRH sono altresì derivati del decapeptide naturale GnRH con multiple sostituzioni aminoacidiche che modificano l'azione della molecola conferendole le proprietà di bloccare il recettore e la secrezione delle gonadotropine (LH ed FSH appunto) nel giro di poche ore e, di prevenire l'ovulazione durante la stimolazione ovarica controllata.

**SERM** modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) (ad es., tamoxifene) utilizzati per la stimolazione ovarica controllata da soli o in associazione con le Gonadotropine

**Letrozolo:** è un farmaco di sintesi che appartiene alla classe dei cosiddetti inibitori dell'aromatasi. L'aromatasi è un enzima presente nei follicoli ovarici, che catalizza la sintesi degli estrogeni a partire dagli androgeni.

**Prelievo degli ovociti (Pick-up):** Si tratta di una procedura che permette, per via transvaginale ecoguidata, di recuperare gli ovociti giunti a maturazione dopo stimolazione ovarica controllata durante un ciclo PMA.

**Crioconservazione:** modalità di congelamento e stoccaggio a -196°C di gameti e/o tessuti riproduttivi, attraverso l'utilizzo di Azoto liquido.

**Vitrificazione:** modalità di congelamento di cellule e tessuti attraverso una esposizione repentina alla temperatura dell'azoto liquido.

## 5. Responsabilità e descrizione delle attività

Le linee guida di tutto il mondo sottolineano come per tutti i pazienti a rischio di potenziale perdita della fertilità a seguito delle condizioni indicate nel DCA 21/2019 si rendano necessarie, in primis, un'adeguata informazione sul rischio di riduzione e/o perdita di fertilità in seguito alle terapie oncologiche e, in secondo luogo, ove applicabili, la messa in atto di interventi mirati alla preservazione della fertilità. Oncologi, Ematologi, Ginecologi ed Andrologi debbono pertanto considerare strategie di preservazione della fertilità con la possibilità di soddisfare un futuro desiderio di genitorialità e garantire un continuo e adeguato follow up del benessere sessuale e riproduttivo di tali pazienti (AIOM, 2020; ESHRE, 2020).

Il Centro di Sterilità ed Infertilità di Coppia (Programma Intradipartimentale di Endocrinologia della Riproduzione ed Oncofertilità) della AOU Federico II, e l'UO Fisiopatologia della Riproduzione dell'AORN San Giuseppe Moscati di Avellino sono gli attori del progetto "Realizzazione di una rete regionale interdisciplinare per l'attuazione di percorsi diagnostico-terapeutici finalizzati alla preservazione della fertilità in giovani affetti da patologia neoplastica e al successivo supporto alla procreazione dei soggetti guariti", autorizzato dalla Regione Campania (**Decreto Commissario ad Acta n. 105 del 01/10/2014**).

Tali strutture sono state identificate quali Centri HUB regionali per la preservazione della fertilità della Regione Campania dalla **Delibera della Giunta Regionale n.107 del 25/02/2020**, “Recepimento accordo stato regioni per la definizione del PDTA per la preservazione della fertilità dei pazienti oncologici”. (rif. **Accordo del 21.02.2019 ai sensi dell’art.2, comma 1, lettera b, e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla proposta del Ministero della Salute recante il documento “Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità”**).

## 6. Introduzione

I notevoli avanzamenti nella diagnosi delle neoplasie, nonché l’aumentata efficacia dei relativi trattamenti chemio- radio- e/o ormonoterapici, hanno portato ad un sensibile miglioramento della prognosi. I pazienti guariti hanno la possibilità di migliorare la qualità di vita futura non perdendo la possibilità di diventare genitori. Il percorso di preservazione della fertilità prevede un approccio multidisciplinare tra la ROC, gli specialisti coinvolti e i Medici della Riproduzione: il “counselling” riproduttivo deve essere proposto quanto prima possibile dopo la diagnosi e la stadiazione della malattia, per definire le strategie di preservazione in relazione alla tempistica delle terapie da eseguire.

## 7. Epidemiologia

Secondo le stime fornite dal gruppo di lavoro AIOM-AIRTUM (Associazione Italiana di Oncologia Medica – Associazione Italiana Registri Tumori) nell’edizione 2020 de “I numeri del cancro in Italia complessivamente sono stati diagnosticati circa 377.000 nuovi casi di tumori maligni (esclusi i carcinomi della cute non melanomi): 195.000 negli uomini e 182.000 nelle donne. Un numero assoluto in aumento, a causa dell’invecchiamento della popolazione italiana. Anche per il 2020 il tumore più frequentemente diagnosticato è il carcinoma mammario (54.976, pari al 14,6% di tutte le nuove diagnosi di tumore) seguito dal carcinoma del colon-retto, polmone, prostata e vescica. L’incidenza delle diverse neoplasie risulta influenzata dall’età, ma nel sesso femminile la mammella rappresenta la sede più frequentemente interessata in tutte le classi di età, con variazione della sola percentuale di prevalenza sul totale dei tumori incidenti (41% delle donne giovani, 35% delle donne con età compresa tra 50-69 anni e 21% delle donne con età superiore ai 70 anni). In Italia l’incidenza specifica del carcinoma mammario appare stabile nelle under 35 e nella fascia di età 35-44, aumentata nella classe 45-49 in conseguenza dell’ampliamento della popolazione target sottoposta a screening mammografico in alcune Regioni, e ridotta per la fascia di età oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni). Attualmente si registra un’incidenza maggiore al Nord (126,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (112,2 casi /100.000 donne) e al Sud/Isole (98,9 casi/100.000 donne). Il tumore della mammella risulta anche la prima causa di morte oncologica tra le donne (17%) e, suddividendo la popolazione femminile per fasce d’età, rappresenta il 29% dei decessi tumorali tra le giovani (0-49 anni), il 21% tra le adulte (50-69 anni) e il 16% tra le donne in età superiore a 70 anni. Dalla fine degli anni ’90 si è osservata una continua tendenza alla riduzione della mortalità specifica per carcinoma mammario (-1,3% annuo) spiegabile con la maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce, l’anticipazione diagnostica e i progressi terapeutici. Le differenze

di mortalità osservate tra le diverse macro-aree Italiane sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 24,9 casi ogni 100.000 al Nord, 21,5 casi al Centro e 23,1 casi al Sud-Isole.

## **8. Gonadotossicità da chemio/radioterapia antitumorale**

Radioterapia e chemioterapia sono associati a un variabile rischio di infertilità in relazione a classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso della paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità.

Pertanto per la donna l'età della paziente, la dose cumulativa di chemioterapico/dose e campo di irradiazione e il tipo di agente citotossico sono fattori predittivi di un fallimento ovarico precoce (POF) e sono informazioni fondamentali ai fini del "counselling". Gli effetti comuni delle terapie gonadotossiche includono amenorrea temporanea o permanente, a seconda se a essere lesa sia, rispettivamente, la coorte di follicoli in accrescimento o di quelli residuali.

Nelle bambine in età prepuberale la lesione strutturale più frequentemente osservata è rappresentata dalla fibrosi corticale. I follicoli sono danneggiati in maniera variabile: si possono riscontrare quadri in cui c'è una riduzione del numero di follicoli primordiali, fino alla completa assenza di follicoli.

Nei giovani pazienti maschi, l'infertilità può essere secondaria alla malattia stessa (neoplasie del testicolo, linfoma di Hodgkin), al danno anatomico (eiaculazione retrograda o aneiaculazione), a insufficienza ormonale primaria o secondaria e all'esaurimento delle cellule staminali germinali.

In assenza di una sindrome neoplastica ereditaria, non esiste alcuna evidenza scientifica che una precedente storia di cancro aumenti il tasso di anomalie congenite o di cancro nella prole, mentre è noto un transitorio aumento del rischio di aneuploidia dopo trattamento chemioterapico e radiante.

La possibile comparsa di sterilità o infertilità secondaria ai trattamenti medici o chirurgici e il disagio psicosociale a esse legato sono temi di importanza crescente, non solo in considerazione del miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici in età pediatrica e giovanile, ma anche a causa dello spostamento in avanti dell'età alla prima gravidanza nei paesi occidentali.

La preservazione della fertilità può essere realizzata attraverso la protezione delle gonadi dalla tossicità dei regimi terapeutici utilizzati o mediante tecniche di fecondazione assistita.

## **9. Strategie di preservazione della fertilità nei pazienti di sesso maschile**

La criopreservazione del seme rappresenta la strategia di prima scelta per la preservazione della fertilità nei pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali. Essa infatti non richiede tempi lunghi e deve essere proposta a tutti gli uomini prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici, in quanto la qualità del campione e l'integrità del DNA degli spermatozoi possono essere compromessi anche dopo un solo ciclo di trattamento.

Tuttavia, nei pazienti oncologici che si rivolgono alle banche del seme è stata riportata una percentuale di azoospermia variabile (3,9-13%) in cui la criopreservazione non è possibile. Nei pazienti azoospermici, quando possibile, prima di iniziare la terapia, va considerata la opportunità di effettuare un prelievo chirurgico di spermatozoi dai testicoli ("testicular sperm

extraction”, TESE). Sebbene l’efficacia della crioconservazione sia stata dimostrata dai tassi di successo dell’“intracytoplasmic sperm injection” (ICSI) (20-50% per ciclo), solo il 5-16% dei pazienti utilizza il seme crioconservato prima dei trattamenti.

Per i pazienti in età pediatrica pre-puberale non sono disponibili procedure clinicamente validate per la crioconservazione del tessuto testicolare o dei gameti, al di fuori di sperimentazioni scientifiche.

## **10. Strategie di preservazione della fertilità nei pazienti di sesso femminile**

### **▪ *Preservazione attraverso procedure di procreazione medicalmente assistita (PMA)***

La **crioconservazione degli ovociti** è procedura standard, clinicamente validata, per la preservazione della fertilità femminile, e ha tassi di gravidanza per transfer del ~15-30%, in relazione al numero di ovociti prelevati ed all’età delle pazienti al momento del prelievo di ovociti. Questo è purtroppo limitante per le pazienti oncologiche che hanno un’unica finestra temporale da sfruttare prima dell’inizio dei trattamenti antitumorali. L’obiettivo è quello di recuperare un numero di ovociti congruo, che in media si attesta tra 8 e 10 al di sotto dei 35 anni. Si può, in alcuni casi selezionati, valutare l’inizio di una seconda stimolazione ovarica subito dopo il pick up.

I protocolli di stimolazione ovarica standard non sono applicabili quando chemioterapia e/o radioterapia devono essere iniziate precocemente. Per le pazienti con neoplasie sensibili agli estrogeni è indicato effettuare una stimolazione con modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM) (ad es., tamoxifene) o con inibitori delle aromatasi (ad es., letrozolo). Sebbene ci siano numerosi studi in letteratura che confermino la validità dei protocolli del letrozolo associato a basse dosi di FSH ricombinante, va considerato come l’impiego del farmaco ai fini dell’induzione dell’ovulazione sia da considerarsi, a oggi, “off-label” ed occorre pertanto predisporre opportuno consenso come da normativa vigente. Numerosi studi hanno escluso la possibilità per il letrozolo di essere dannoso per gli ovociti. L’inizio della stimolazione può avvenire in qualsiasi fase del ciclo (follicolare avanzata e luteale) senza sostanziali differenze rispetto ai programmi di stimolazione standard

Prima di intraprendere una stimolazione ovarica controllata bisogna valutare, attraverso un’approfondita consulenza pretrattamento, i potenziali vantaggi e limiti e informare la paziente della necessità di ripetute valutazioni ematologiche e monitoraggi ecografici in corso di stimolazione, dei rischi connessi alla stessa stimolazione ovarica e al prelievo ovocitario, delle probabilità effettive di successo e dei costi.

La **crioconservazione del tessuto ovarico** è una tecnica considerata ancora sperimentale che ha il vantaggio di non richiedere una stimolazione ormonale, e che offre prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva sia l’attività steroideogenica. E’ l’unica opzione disponibile per preservare la fertilità in età pre-pubere, in quanto a essere crioconservati sono principalmente i follicoli primordiali della corticale ovarica. Può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale, e permette quindi di evitare di ritardare l’inizio del trattamento chemioterapico, ma necessita di un intervento chirurgico laparoscopico per il prelievo di frammenti di corticale ovarica.

A livello internazionale criteri riconosciuti per accedere a questa tecnica sono: età inferiore a 35

anni, una prevista sopravvivenza alla neoplasia superiore a 5 anni, un rischio di esaurimento ovarico precoce maggiore del 50%, e per le pazienti di età superiore ai 15 anni l'assenza di pregresse terapie antineoplastiche (Criteri di Edimburgo 2000; Wallace, 2016). Uno studio recente di Paradisi propone come criteri di selezione per il congelamento di tessuto ovarico l'ormone antimulleriano (AMH) e la conta dei follicoli antrali. In particolare il riscontro di valori di AMH tra 0.31 ng/mL e 0.4 ng/mL ed una conta follicolare inferiore o uguale a 5 diventa un criterio di esclusione indipendentemente dall'età; valori di AMH superiori a 1.2 ng/mL-1.6 ng/mL e una conta follicolare superiore a 10 potrebbero essere un criterio di inclusione anche in età superiore ai 35 anni.

Con questa metodica sono state ottenute nel mondo più di 100 gravidanze. È una tecnica di rapida esecuzione, finalizzata al congelamento di un elevato numero di follicoli primordiali che, data la loro migliore resistenza all'insulto del congelamento/scongelo rispetto alle cellule mature, sopravvivono in altissima percentuale. I campioni di corticale ovarica da crioconservare sono prelevati attraverso tecnica laparoscopica prima dell'inizio del trattamento radio e/o chemioterapico. In letteratura sono riportate due metodiche. La prima prevede l'asportazione di ~50% di un ovaio oppure biopsie multiple (5/10) della corticale ovarica con prelievo di frammenti di ~5 mm<sup>3</sup>. La seconda tecnica, rappresentata dall'asportazione di un ovaio in toto.

Il protocollo ottimale di congelamento dovrebbe consentire la preservazione dell'integrità strutturale delle singole cellule e dei rapporti intercellulari con le circostanti cellule della teca e della granulosa necessarie per l'attività funzionale del follicolo.

Il tessuto ovarico congelato/scongelo prima di essere reimpiantato nella paziente deve essere attentamente testato a mezzo d'indagini per escludere il rischio di trasmissione di metastasi.

Per ogni reimpianto è possibile una ripresa della ciclicità ovarica e mestruale di ~1-2 anni. È interessante osservare come per alcune pazienti, oltre alle gravidanze secondarie a procedure di PMA di II livello, siano stati descritti concepimenti spontanei o associati al solo uso della gonadotropina corionica umana (HCG) per l'induzione dell'ovulazione.

Il "timing" e la praticabilità dell'autotrapianto dovrebbe essere vagliato da un team multidisciplinare e discusso con la paziente stessa. Il trapianto può essere attuato più volte in differenti momenti della vita della paziente se non si raggiunge da subito il successo sperato o se si desiderano più gravidanze. Per tale procedura, i limiti sono rappresentati dalla necessità di sottoporsi a un intervento chirurgico con i rischi a esso connessi, seppur eseguito in laparoscopia, e dalla natura ancora sperimentale della procedura utilizzata in ambito clinico soltanto in pochi centri internazionali.

Una preoccupazione circa il reimpianto di tessuto ovarico nelle pazienti oncologiche è rappresentata dalla potenziale reintroduzione di cellule cancerose. Un recente ampio studio riporta una incidenza dell'1,3% (5/391) di riscontri positivi per cellule maligne in campioni istologici di tessuto ovarico analizzati prima della crioconservazione (Dolmans, 2013). In questo studio tutti i campioni positivi appartenevano a pazienti con tumori ematologici. Né in questo né in altri studi sono stati riscontrati campioni positivi all'immunoistochimica in pazienti con carcinoma mammario.

Le patologie a più alto rischio di reintroduzione di cellule cancerose sono la leucemia, il

neuroblastoma ed il linfoma di Burkitt.

La **crioconservazione di ovociti immaturi** è una metodica ancora sperimentale e sarebbe indicata per le pazienti per le quali non è possibile procrastinare l'inizio della chemio/radioterapia o in caso di controindicazione all'esecuzione di una stimolazione ovarica controllata. Consiste nel prelievo di follicoli immaturi e nella successiva maturazione in vitro (IVM) degli ovociti, non comporta una stimolazione ovarica, ma prevede il prelievo di ovociti in fase follicolare precoce (entro 8°-10° giorno del ciclo) con dimensioni follicolari non superiori a 12 mm di diametro. I tassi di gravidanza sono sovrapponibili alle procedure effettuate con ovociti congelati, anche se la maggior parte dei dati riguarda piccoli gruppi di pazienti non oncologiche.

- ***Preservazione farmacologica con agonisti del “gonadotropin-releasing hormone” (GnRH)***

La chemioterapia colpisce maggiormente i tessuti con rapido “turnover” cellulare, uno stato indotto di inibizione dell'attività ovarica durante la terapia antiblastica potrebbe proteggere le ovaie. In base a questo presupposto è stato proposto il trattamento con agonisti del GnRH (triptorelin, goserelin, buserelin, leuprolide) prima e durante la terapia antitumorale. La somministrazione cronica degli agonisti del GnRH, riducendo la secrezione di FSH, sopprime la funzione ovarica, il reclutamento follicolare e potrebbe, quindi, ridurre l'effetto tossico della chemioterapia. Lo stato di ipoestrogenismo indotto dalla terapia provoca una ridotta perfusione ovarica, una dose cumulativa più bassa dei chemioterapici e quindi una minore gonadotossicità.

Le metanalisi pubblicate sull'argomento evidenziano in maniera uniforme il beneficio della somministrazione degli agonisti del GnRH nella preservazione della funzione ovarica, anche perché le alterazioni del metabolismo osseo non sono di solito clinicamente significative per somministrazioni <6 mesi. Recentemente, gli agonisti del GnRH sono stati inseriti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, per la preservazione della funzionalità ovarica nelle donne in premenopausa affette da neoplasie (Nota 51, Gazzetta Ufficiale 22 luglio 2016).

La soppressione ovarica con analoghi durante la chemioterapia e le strategie di crioconservazione non sono tecniche mutuamente esclusive; infatti, possono essere usate in maniera sinergica per aumentare le possibilità di preservazione della fertilità.

- ***Trasposizione ovarica***

La trasposizione ovarica consiste nello spostare chirurgicamente le ovaie il più lontano possibile dal campo di irradiazione e può essere offerta alle pazienti che devono essere sottoposte a irradiazione pelvica. I principali tumori che richiedono la trasposizione ovarica sono il tumore della cervice e del retto e pertanto nella maggior parte dei casi le ovaie devono essere spostate lateralmente ed in alto. La procedura può essere effettuata per via laparoscopica se una laparotomia non è necessaria per il trattamento primario della neoplasia. Il tasso di successo di questa tecnica, valutato come preservazione della funzione mestruale, varia dal 33% al 91% nelle varie casistiche.

## 11. Identificazione dei pazienti

Da quanto precedentemente esposto, si evince quanto fondamentale sia che i pazienti oncologici con caratteristiche compatibili alla messa in atto di strategie della preservazione della fertilità vengano prontamente inviati da parte dei centri della Rete Oncologica Campana o specialisti Oncologo/Ematologo/Radioterapista/Oncologo-Ematologo Pediatra presenti sul territorio ai Centri di preservazione della fertilità della Regione Campania, prima dell'inizio delle terapie oncologiche.

Per i pazienti in carico a gruppi oncologici multidisciplinari della Rete Oncologica Campana, le richieste di valutazione ai centri di oncofertilità verranno inoltrate attraverso la piattaforma ROC/Sinfonia, mediante la apposita scheda servizi, in analogia a quanto accade per gli altri servizi della Rete. Una scheda richiesta servizi verrà predisposta con le informazioni necessarie alla valutazione da parte dei centri di oncofertilità, attivando un percorso di raccordo con gli psicologi esperti di oncologia ove presenti presso le Unità Operative Oncologiche ed Onco - Ematologiche dell'adulto e pediatriche, avviando percorsi formativi ad hoc.

Le caratteristiche da considerare devono includere:

- **Prognosi della patologia**, includendo i pazienti affetti da patologie tumorali potenzialmente guaribili;
- **Potenziale gonadotossicità delle terapie programmate e rischio effettivo di insufficienza gonadica;**
- **Possibilità di procrastinare l'inizio delle terapie.**

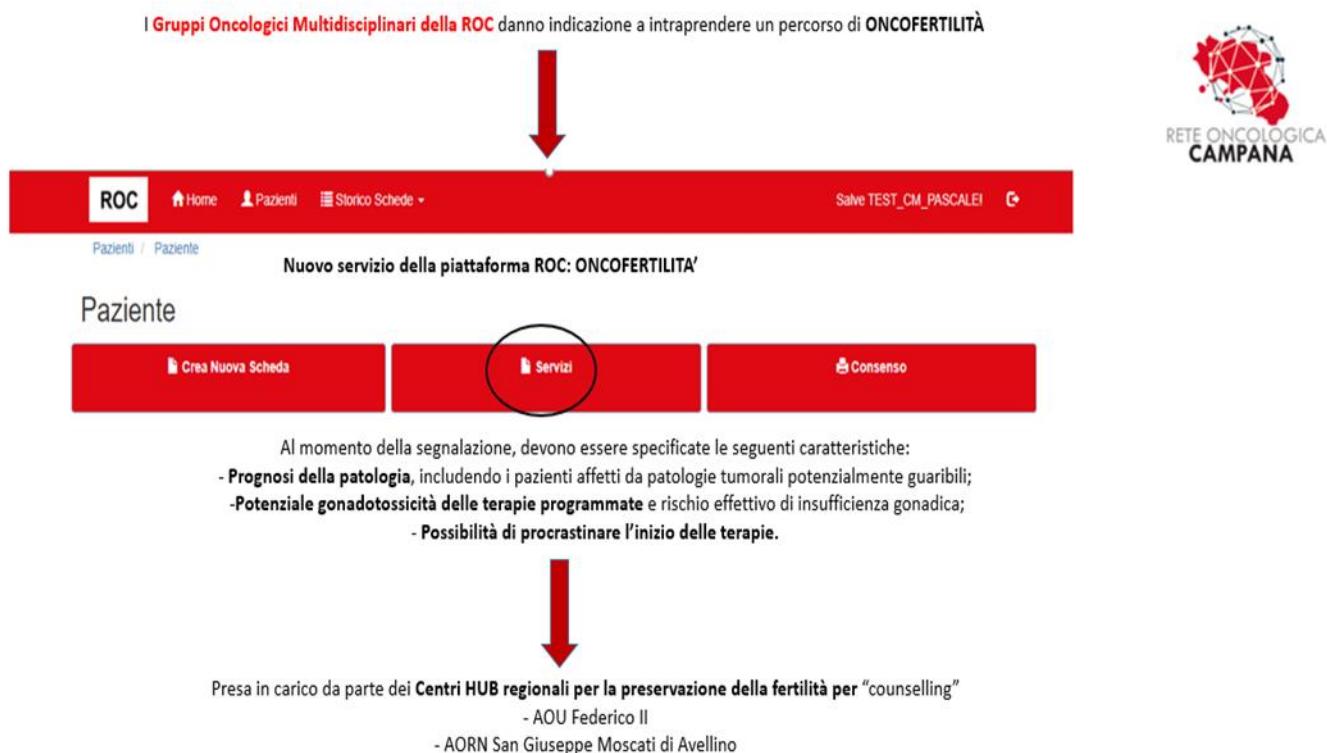
Lo specialista che ha in cura il paziente deve effettuare un pre-counselling, nel corso del quale andrà ad esplicitare i rischi di insufficienza gonadica ed infertilità correlati alle terapie in programma, e volto ad identificare **l'eventuale desiderio di preservazione della fertilità** anche mediante procedure invasive. Sarebbe consigliabile che lo specialista sia coadiuvato da uno psicologo.

I pazienti desiderosi di preservare la propria fertilità con caratteristiche compatibili vanno inviati ai Centri di preservazione della fertilità.

Se la paziente non desidera effettuare procedure invasive di preservazione della fertilità potrà essere proposto un trattamento con LH-RH analoghi.

Nel caso di **soggetti in età prepubere** la raccolta di tessuto ovarico in laparoscopia sarà di volta in volta valutata insieme ai genitori della minore.

Ogni centro di oncologia dovrebbe dotarsi di procedura scritta, condivisa con il Centro di preservazione della fertilità, nella quale vanno definiti tempi e modalità della presa in carico, sia per le pazienti di sesso femminile che per i pazienti di sesso maschile. E' auspicabile che all'interno dei GOM, sia offerta la possibilità, secondo le migliori opportunità organizzative, di avvalersi del contributo del medico con competenze in Fisiopatologia della Riproduzione.



## 12. Procedure da seguire presso i centri di Preservazione della Fertilità

Ginecologi ed Andrologi operanti presso il Centro di preservazione della fertilità prenderanno in carico il paziente, valutando la strategia di preservazione della fertilità più opportuna da mettere in atto, in accordo eventualmente anche con lo psicologo che fornisce assistenza al paziente.

Devono essere garantiti i tempi massimi di effettuazione della presa in carico e delle procedure, con appuntamento entro massimo 72 ore.

La prima fase dell'accettazione del paziente prevede informazione e sottoscrizione del consenso rilasciato durante le fasi di indagine preliminare. Si procede poi con la compilazione della cartella clinica, che si compone della parte anagrafica, della anamnesi generale patologica remota e prossima, della identificazione di eventuali comorbidità che richiedano consulenze specialistiche e approfondimenti diagnostici e dell'anamnesi ginecologica/ostetrica o andrologica/urologica.

Il paziente nel corso del primo accesso riceve un "counselling" sulle possibili strategie di preservazione della fertilità e sulle modalità di esecuzione delle stesse. Compatibilmente con l'urgenza della prestazione, il counselling di primo accesso garantirà la compresenza di tutte le figure utili per la multidisciplinarietà e multiprofessionalità, incluse le associazioni di volontariato accreditate presso la struttura senza vincolo di compresenza.

Nel corso del colloquio il medico del Centro proporrà al/alla paziente le diverse opzioni attuabili, focalizzandosi sulle modalità di esecuzione e sugli eventuali rischi correlati alla procedura.

Si occuperà quindi di raccogliere il consenso del/della paziente all'esecuzione della procedura e di prescrivere gli esami necessari.

▪ ***Crioconservazione di liquido seminale***

Un primo aspetto essenziale della crioconservazione è la conoscenza dello status infettivologico del campione. Oltre alle implicazioni relative alla tecnica di fecondazione assistita utilizzata, i virus epatite B e C, HIV e Citomegalovirus si possono teoricamente trasmettere attraverso l'azoto liquido in cui vengono conservati i campioni seminali nel rispetto della normativa vigente in materia di conservazione e utilizzo di cellule e tessuti riproduttivi (DM 16/2010 e successivi). Il paziente deve eseguire le seguenti indagini di laboratorio:

- HBsAg
- HBcAb
- Anticorpi anti HCV
- Anticorpi anti HIV (HTL VIII se proveniente da aree di elevata incidenza dell'infezione da HIV)
- Anticorpi anti CMV IgG e IgM
- VDRL e/o TPHA

Tali esami devono essere eseguiti non oltre tre mesi prima della crioconservazione del seme e devono essere disponibili al momento della crioconservazione.

Sarebbe opportuno inoltre, quando possibile, che il paziente osservi un periodo di astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni. Tale indicazione può, ovviamente, essere ignorata qualora la terapia antineoplastica debba essere iniziata urgentemente.

La raccolta del campione seminale deve avvenire presso il Centro. Al paziente viene consegnato un contenitore sterile, contrassegnato con il suo nome e cognome o con un codice identificativo, in cui deve raccogliere il campione seminale per masturbazione, previa compilazione e sottoscrizione di un modulo di consenso informato. In caso di impossibilità ad effettuare la raccolta presso il centro e per i prelievi chirurgici, è necessario che sia disponibile opportuna procedura per la sicurezza e la tracciabilità del campione.

Il campione di liquido seminale crioconservato potrà essere utilizzato, trasferito o distrutto solo su richiesta della persona che lo ha prodotto, dopo accertamento dell'identità.

La crioconservazione di liquido seminale avviene in regime ambulatoriale.

Nei pazienti azoospermici, quando possibile, viene eseguito in regime di Day Surgery o di Ricovero Ordinario un prelievo chirurgico di spermatozoi dai testicoli ("testicular sperm extraction", TESE).

▪ ***Crioconservazione degli ovociti***

La crioconservazione ovocitaria può essere proposta come opportunità per la preservazione della fertilità, a tutte le donne in età fertile, di età inferiore ai 40 anni, che si devono sottoporre a trattamenti antineoplastici potenzialmente gonadotossici per neoplasie con buona prognosi e senza rischio di diffusione peritoneale, e con desiderio di preservare la fertilità futura.

Le pazienti dovrebbero avere una riserva ovarica compatibile con un'apprezzabile probabilità di successo in termini di recupero ovocitario. Tale valutazione andrebbe effettuata, quando possibile, con le migliori metodiche disponibili.

Esse non devono avere, inoltre, co-morbidità importanti o che controindichino in maniera

assoluta una gravidanza in futuro.

Prima di intraprendere la stimolazione ovarica controllata bisogna valutare, attraverso un approfondito counselling pretrattamento, i potenziali vantaggi e limiti e informare la paziente della necessità di ripetute valutazioni ematologiche e monitoraggi ecografici in corso di stimolazione, dei rischi connessi alla stessa stimolazione ovarica e al prelievo ovocitario, delle probabilità effettive di successo e dei costi e della possibilità che il trattamento sia sospeso per mancata risposta alla stimolazione.

Occorre informare la paziente riguardo le modalità di utilizzo futuro dei gameti crioconservati ed i relativi risultati in termini di gravidanze, e viene esplicitata la normativa vigente per poter accedere successivamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita e le norme che regolano lo spostamento dei campioni presso altri centri.

Viene quindi raccolto il consenso informato alla procedura, e compilata la cartella clinica relativa al prelievo ovocitario, che avviene in regime di ambulatorio chirurgico o di Day Surgery.

Vengono quindi eseguiti presso il Centro gli opportuni esami di ingresso e di approfondimento. Il profilo viene personalizzato in base all'anamnesi e alle eventuali patologie esistenti.

Vengono sempre richiesti esami infettivologici (HBsAg, HBcAb, Anticorpi anti HCV, Anticorpi anti HIV, VDRL e/o TPHA) ed AMH.

Viene quindi effettuata l'ecografia, laddove possibile trans-vaginale ed eventualmente la conta dei follicoli antrali per una più completa valutazione della riserva follicolare.

Al fine di prelevare un numero adeguato di ovociti, la stimolazione ovarica controllata con gonadotropine esogene è effettuata con protocollo personalizzato per ciascuna paziente in base all'età e alla riserva follicolare.

L'inizio della stimolazione può avvenire con protocollo classico in fase follicolare precoce entro il 3° gg del ciclo o random start (in fase follicolare avanzata o luteale tardiva). In corso di stimolazione ovarica controllata, si eseguono monitoraggi clinici ed ecografici della stimolazione e prelievi seriati di estradiolo e progesterone per l'induzione della maturità ovocitaria.

In caso di neoplasie ormono-sensibili come il carcinoma mammario può essere eseguita una stimolazione ovarica controllata con letrozolo (inibitore di aromatasi) in aggiunta alle gonadotropine esogene. In particolare, il protocollo prevede 2 giorni di assunzione di soltanto 5 mg di letrozolo/die e poi l'aggiunta di gonadotropina esogena con dosaggio personalizzato. Il letrozolo sarà continuato per tutta la stimolazione, interrotto il giorno del "triggering" e ripreso dopo il prelievo ovocitario fino a valori di estradiolo < a 50 pg/ml.

#### ▪ ***Crioconservazione del tessuto ovarico***

La crioconservazione di tessuto ovarico, tecnica complessa ed ancora considerata sperimentale, è l'unica opzione attualmente esistente in caso di pazienti in età prepubere.

Non necessita, inoltre, di stimolazione ormonale, e potrebbe essere pertanto indicata non solo nei casi in cui non sia possibile attendere i 15-20 giorni impiegati per l'induzione dell'ovulazione, ma anche nei casi di neoplasie ormono-sensibili.

Controindicazioni assolute sono patologie neoplastiche dell'ovaio e/o del peritoneo, e/o con elevato rischio di metastasi ovariche (ad es. leucemie) ed un elevato rischio chirurgico.

E' indispensabile prevedere una adeguata valutazione preoperatoria per escludere un possibile coinvolgimento ovarico ed un'attenta analisi istologica con tutte le metodiche disponibili sui frammenti prima del reimpianto.

Le pazienti selezionate per tale tecnica dovranno eseguire esami infettivologici (HBsAg, HBcAb, Anticorpi anti HCV, Anticorpi anti HIV, VDRL e/o TPHA).

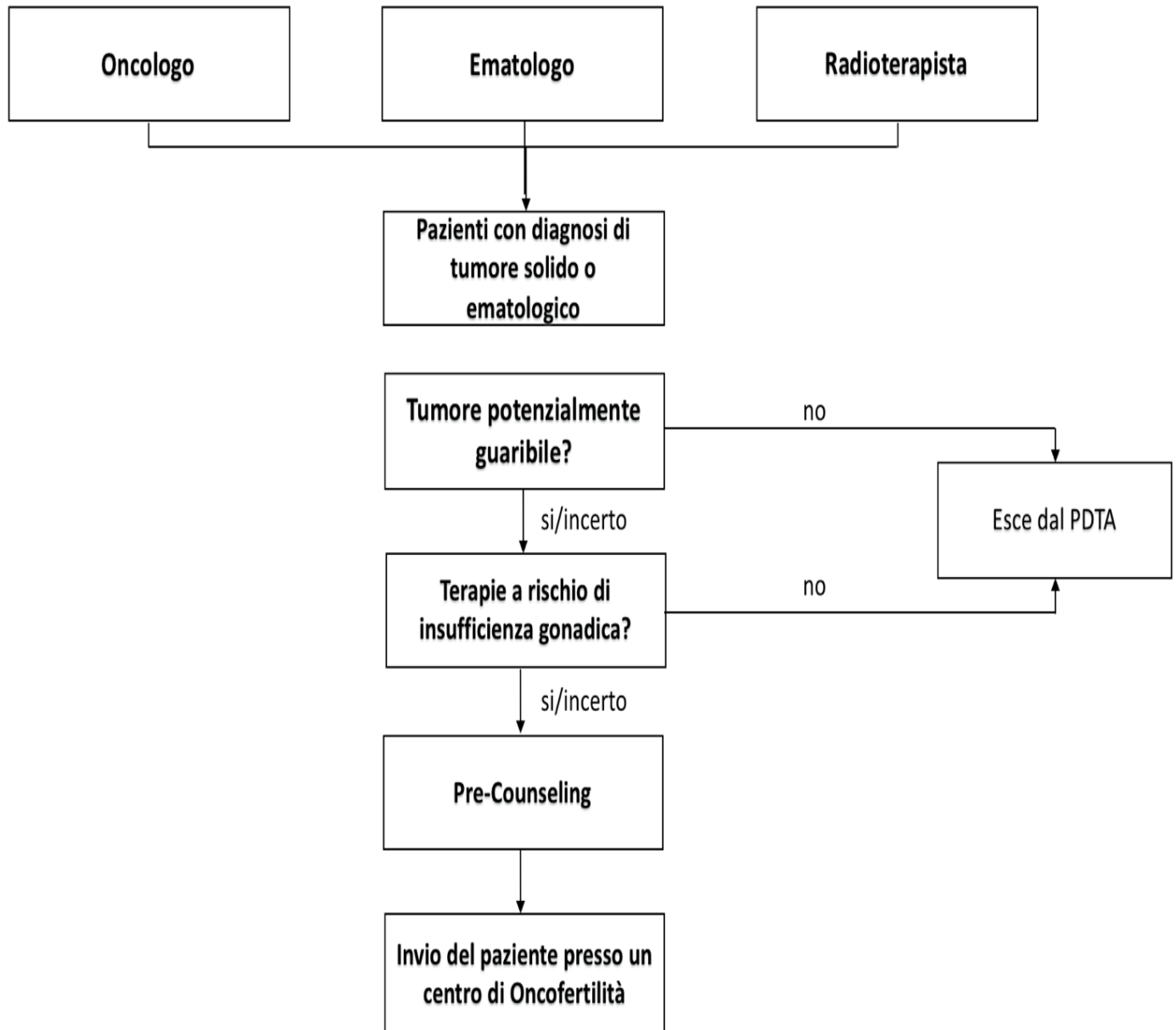
I campioni di corticale ovarica da crioconservare sono prelevati attraverso tecnica laparoscopica, possibilmente prima dell'inizio del trattamento radio e/o chemioterapico.

I follicoli primordiali possono essere congelati in maniera efficace, ma a causa dell'iniziale ischemia a cui vanno incontro durante il prelievo un quarto o più di questi follicoli può andare perduto, pertanto la quantità di tessuto ovarico da asportare deve essere ampia. Parte dei frammenti corticali deve essere inviata a laboratori specializzati per l'esecuzione di test per escludere la presenza di cellule neoplastiche.

La tecnica deve essere eseguita presso centri in grado di preservare le caratteristiche del tessuto, ed in grado di fornirne una tracciabilità completa. Tali centri devono essere dotati, inoltre, di opportuna procedura per il congelamento, conservazione, ed eventuale trasporto del materiale crioconservato.

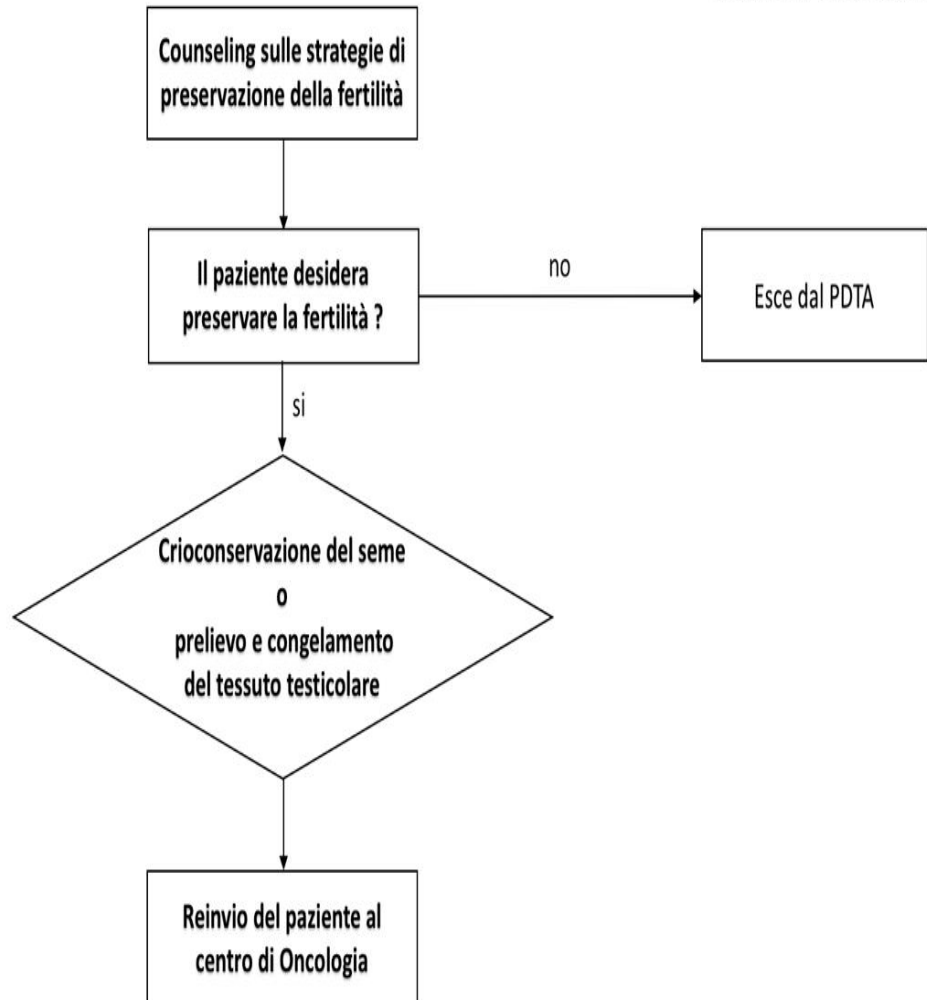
Il successivo trapianto del tessuto potrà avvenire per via ortotopica o eterotopica, ed essere gestito secondo le migliori evidenze scientifiche disponibili. Per tale intervento è necessario che siano presenti delle procedure operative presso le strutture che si occuperanno del trattamento.

### 13. Diagrammi di flusso



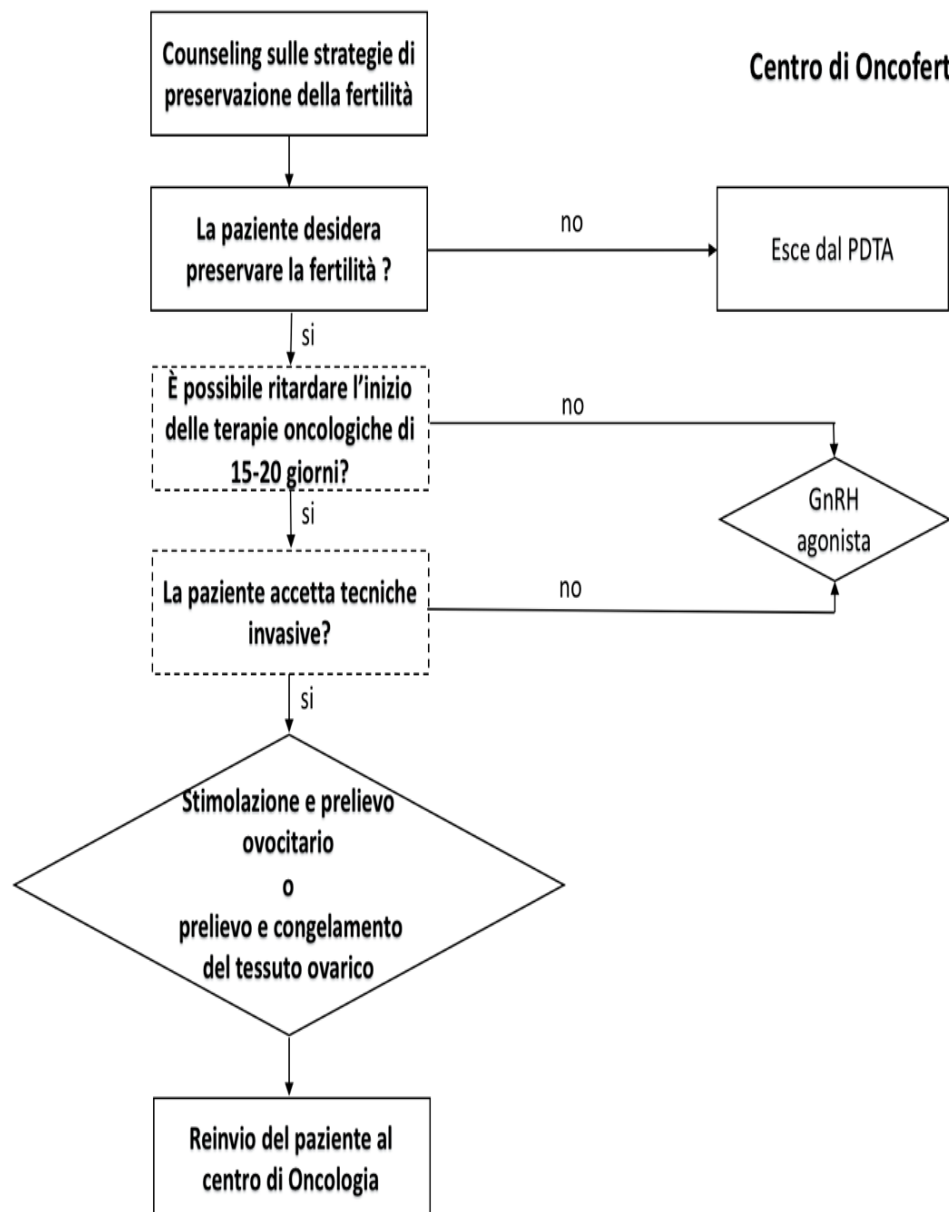
**Uomini con diagnosi di tumore  
solido o ematologico**

**Centro di Oncofertilità**



**Donne con diagnosi di tumore  
solido o ematologico**

**Centro di Oncofertilità**



## 14. Preservazione della Fertilità in età Pediatrica

### ▪ Premessa

Negli ultimi trent'anni si è assistito ad un significativo aumento delle possibilità di guarigione completa dopo neoplasia diagnosticata in età pediatrica, grazie alla maggiore precocità nelle diagnosi, alla crescente efficacia dei trattamenti ed al miglioramento delle terapie di supporto.

Nel quinquennio 2013-2017 per tutta la fascia 0-19 anni sono stati registrati 1317 casi incidenti di tumore maligno (maschi: 712 casi per un tasso di incidenza grezzo di 223,8 casi per milione di abitanti anno; femmine: 605 casi per un tasso di incidenza grezzo di 201,2 casi per milione di abitanti per anno). Se restringiamo la selezione alle persone di età compresa tra 12 e 19 anni abbiamo 744 casi incidenti (maschi: 389 casi per un tasso di incidenza grezzo di 282,2 casi per milione di abitanti anno; femmine: 355 casi per un tasso di incidenza grezzo di 272,5 casi per milione di abitanti per anno).

L'incremento delle possibilità di guarigione ha causato una progressiva espansione della popolazione di lungo sopravvissuti (Long Term Survivors - LTS) da cancro. Tali soggetti hanno un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di andare incontro ad eventi avversi o sequele correlati alle terapie antitumorali ricevute. Tra queste ultime la perdita o riduzione della fertilità condiziona fortemente la qualità della vita dei LTS.

E' pertanto determinante illustrare e proporre ai soggetti a maggiore rischio di danno all'apparato riproduttivo le metodiche di preservazione della fertilità attualmente utilizzabili al fine di consentire, a guarigione avvenuta, la possibilità di recupero della fecondità.

A questo scopo, da diversi anni, ai soggetti di sesso maschile puberi che ricevono diagnosi di cancro, è offerta la possibilità di crioconservare quote di sperma raccolte prima dell'inizio delle terapie antitumorali, utilizzabili in un secondo tempo per effettuare metodiche di fecondazione assistita. Per i soggetti di sesso femminile le possibilità di preservare la fertilità sono più complesse: le tecniche utilizzate fino ad oggi sono state tecniche chirurgiche, come l'ovaiopessi, non chirurgiche, come la schermatura delle ovaie durante la radioterapia, oppure farmacologiche, come l'inibizione dell'attività ovarica mediante l'uso degli analoghi dell'LHRH (nelle pazienti puberi).

Tra le più recenti tecniche di preservazione della fertilità, la crioconservazione di tessuto ovarico per la femmina e la crioconservazione di cellule staminali testicolari nel maschio hanno aperto nuove prospettive in questo campo.

### ▪ Scopo

Scopo della procedura in oggetto è definire il percorso di preservazione della fertilità in pazienti affetti da patologia emato-oncologica in età pediatrica.

Maggiore precocità diagnostica, crescente efficacia delle terapie antineoplastiche specifiche e implementazione delle terapie di supporto hanno comportato una progressiva espansione della popolazione di soggetti lungo sopravvissuti.

Pertanto, si impone che l'obiettivo del percorso di cura non sia soltanto la sopravvivenza del bambino affetto da patologia emato-oncologica ma contestualmente il miglioramento della qualità di vita dei lungo-sopravvissuti, di cui parte integrante è la possibilità di preservare la fertilità.

### ▪ **Applicabilità**

La presente procedura si applica al percorso di cura dei pazienti affetti da patologia ematologica, oncologica o cronica-degenerativa, candidabili a procedure di preservazione della fertilità.

### ▪ **Responsabilità**

La responsabilità diretta dell'applicazione della presente procedura è del team che si occupa della procedura di preservazione della fertilità, che include in prima istanza, ma non solo, il medico oncologo, lo psicologo, lo specialista di medicina riproduttiva; la responsabilità finale dell'applicazione della presente procedura è del Direttore del Programma (DRP).

### ▪ **Modalità operative**

Nella presente procedura sono descritte le modalità operative per la preservazione della fertilità nel bambino affetto da patologia emato-oncologica nell'ambito della rete assistenziale che prevede il coinvolgimento di strutture specializzate

#### ▪ *Pazienti candidabili alle procedure di preservazione della fertilità*

In considerazione della relativa scarsità della casistica e della delicatezza della decisione, ogni caso eventualmente eleggibile alle procedure di conservazione della fertilità dovrà essere preso in considerazione individualmente e ampiamente discusso con la famiglia e con i consulenti del settore.

Le patologie che maggiormente potranno beneficiare della preservazione della fertilità sono:

- a) pazienti affetti da HL, sarcoma di Ewing o sarcomi dei tessuti molli destinate a ricevere dosi gonadotossiche di farmaci alchilanti (ovvero, più di 3 ABVD);
- b) pazienti affetti da HL, sarcomi dei tessuti molli, tumori maligni ossei (tumore di Ewing e osteosarcoma) o tumore di Wilms e destinate a radioterapia che includa la pelvi (in questo caso è consigliata la criopreservazione dopo il primo o il secondo ciclo di chemioterapia).
- c) pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloide acuta, leucemia mieloide cronica, HL e NHL, tumore di Wilms o neuroblastoma ad alto rischio, destinate a ricevere chemioterapia ad alte dosi di farmaci e/o radioterapia gonadotossica.
- d) pazienti affetti da malattie non onco-ematologiche (ad esempio talassemie, drepanocitosi, immunodeficienze, malattie metaboliche e malattie cronico-degenerative) destinate a ricevere terapia gonadotossica prima del trapianto di cellule staminali allogeniche o di terapia genica.

Tuttavia, si possono identificare trattamenti maggiormente gonadotossici e, di conseguenza, gruppi di pazienti a più elevato rischio di infertilità. Tali soggetti potrebbero essere sottoposti alle tecniche sopra proposte ricevendone un maggiore beneficio.

Nel maschio sono più frequentemente associati a riduzione della fertilità:

- 1) Agenti alchilanti, in particolare ciclofosfamide > 7,5 g/m<sup>2</sup>; ifosfamide > 60 g/m<sup>2</sup>; procarbazine > 4g/m<sup>2</sup>; busulfano > 600 mg/m<sup>2</sup>; melphalan > 140mg/m<sup>2</sup>; cisplatino > 600 mg/m<sup>2</sup> (tali farmaci se usati in combinazione presentano effetto additivo).
- 2) Radioterapia:
  - a. RT testicolare diretta (specie se ricevuta in età avanzata e quando la dose totale è superiore a 2Gy), TBI e RT su addome/pelvi/colonna.

- b. RT su encefalo in toto o orbite/occhio o orecchio/regione infratemporale o regione nasofaringea o anello di Waldeyer o asse ipotalamo-ipofisario (dose > 30Gy).

Nelle femmine sono più frequentemente associati a riduzione della fertilità:

- 1) Agenti alchilanti, in particolare ciclofosfamide > 7,5 g/m<sup>2</sup>; ifosfamide > 60 g/m<sup>2</sup>; procarbazine > 4g/m<sup>2</sup>; busulfano > 600 mg/m<sup>2</sup>; melphalan > 140mg/m<sup>2</sup>; cisplatino > 500 mg/m<sup>2</sup> (tali farmaci se usati in combinazione presentano effetto additivo).
- 2) Radioterapia:
  - a. RT diretta sull'ovaio a qualsiasi dose.
  - b. RT su spina, addome al di sotto della cresta iliaca, addome intero, pelvi, vagina, vescica, linfonodi iliaci, TBI (dosi > 5Gy per le puberi, dosi > 10 Gy nelle pre-puberi).
  - c. RT su encefalo in toto o orbite/occhio o orecchio/regione infratemporale o regione nasofaringea o anello di Waldeyer o asse ipotalamo-ipofisario (dose > 30Gy).

Pertanto, tra i maschi saranno candidati alla preservazione della fertilità tutti i soggetti di sesso maschile puberi che debbano ricevere chemioterapia e/o radioterapia come sopra specificato e che presentino condizioni cliniche compatibili con l'esecuzione della procedura di raccolta. Saranno, invece, esclusi i soggetti che:

- a. presentino interessamento testicolare bilaterale da parte della malattia oncologica primitiva;
- b. ricevano solo 3 cicli ABVD (HL gruppo 1) o solo VCR – Act – ADR (Wilms non anaplastico stadio 1, 2, 3, o sarcomi dei tessuti molli a basso rischio);
- c. siano affetti da NHL B gruppo terapeutico 1 e 2;
- d. siano affetti da neuroblastoma a rischio basso o intermedio;
- e. siano affetti da Leucemie Acute all'esordio.

Tra le femmine saranno candidate alla preservazione della fertilità alla diagnosi o dopo il primo ciclo di chemioterapia o prima di una eventuale terapia mieloablativa ad alte dosi (pre-HSCT o terapia genica), bambine, adolescenti o giovani adulte, che debbano ricevere chemioterapia e/o radioterapia come sopra specificato, che abbiano un'elevata probabilità di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, che non abbiano già portato a termine precedenti gravidanze e che presentino condizioni cliniche compatibili con l'esecuzione della procedura di raccolta.

Per le pazienti affette da neoplasie del SNC le opzioni di preservazione della fertilità andranno discusse caso per caso, a seconda della presentazione, estensione e prognosi del tumore.

Non saranno invece candidabili ed eseguire la procedura di criopreservazione le pazienti con potenziale contaminazione neoplastica del tessuto ovarico.

Per tutti i soggetti candidati ad eseguire le procedure suddette andrà effettuata:

- a. Valutazione clinica con esame obiettivo includente parametri auxologici e valutazione dello stadio di sviluppo puberale secondo Tanner.
- b. Indagini bioumorali e strumentali:  
in tutti i pazienti esame emocromocitometrico, profilo epatico e renale, coagulazione, emogruppo, esami infettivologici (sierologia specifica per HBV, HCV, HIV, TPHA, VDRL)

beta-HCG in pazienti di sesso femminile, QPE, ECG, RX torace e visita anestesiológica nei soggetti di sesso femminile candidate ad anestesia generale per il prelievo di tessuto ovarico in laparoscopia.

Infine da tener conto che per pazienti con condizioni oncopredisponenti, le opzioni di oncofertilità andranno discusse caso per caso.

#### *Percorso di attivazione*

L'attivazione della procedura di criopreservazione prevederà i seguenti passaggi:

- 1) Individuazione del soggetto eleggibile secondo i suddetti criteri di inclusione/esclusione;
- 2) Esecuzione di un approfondito colloquio informativo con i genitori del paziente e con il paziente stesso, opportunamente distinto per fasce di età;
- 3) Rilascio del consenso informato da parte del genitore o del paziente stesso se maggiorenne;
- 4) Rilascio dell'assenso informato da parte del paziente di età compresa tra 14 e 18 anni;
- 5) Esecuzione della procedura (da stabilire modalità, tempistica, sede di esecuzione).

Le figure implicate nella comunicazione ed informazione del paziente e dei genitori, nonché nell'esecuzione della procedura, saranno:

- 1) Ematologo, Oncologo e Pediatra;
- 2) Ginecologo esperto del settore;
- 3) Psicologo esperto del settore;
- 4) Anestesista esperto del settore;
- 5) Infermiere esperto del settore.

Il percorso di attivazione prevederà seminari e colloqui diretti con i consulenti esperti del settore, finalizzati alla preparazione del personale medico e paramedico, associati a periodici incontri multidisciplinari di counselling al paziente ed alle famiglie.

Con cadenza annuale i due centri di riferimento forniranno relazione unica dell'attività svolta alla Direzione Generale Tutela della Salute e coordinamento del SSR.

Molte metodiche sono state messe a punto per cercare di preservare la fertilità in bambini e adolescenti quando essi sono affetti da patologie e/o debbono essere sottoposti a terapia che possano danneggiare la funzione testicolare direttamente o indirettamente. Tra di esse si considerano la schermatura dei testicoli per proteggerli dagli effetti della radioterapia, la crioconservazione del liquido seminale, la TESE (estrazioni degli spermatozoi testicolari) e la crioconservazione di tessuto testicolare.

La crioconservazione del liquido seminale è una metodica di provata efficacia, di facile esecuzione e di basso costo e costituisce il gold standard in tutti i maschi post puberi in grado di ottenere l'eiaculazione, sia attraverso la masturbazione, o l'utilizzo di vibratori penieni, o l'elettroeiaculazione ( richiede anestesia generale) in caso di impossibilità alla masturbazione.

Non esiste un età limite per proporre la criopreservazione: in base a dati di letteratura, si ritiene che esista una ragionevole soglia di accesso posta a 11 anni , considerando che raccolte effettuate tra 11 e 14 anni hanno consentito una sufficiente conservazione di spermatozoi nel 64,5% dei casi il raggiungimento di uno stato di sviluppo puberale Tanner 3 sembra essere necessario per poter proporre la crioconservazione con successo.

A causa del mancato completamento della maturazione degli spermatozoi, le prospettive di crioconservazione di spermatozoi prima dello sviluppo puberale sono estremamente limitate ed affidate esclusivamente a trial clinici sperimentali.

La TESE trova applicazione in caso di azoospermia, richiede una procedura chirurgica e può essere associata ad interventi di asportazione delle gonadi maschili ( Onco-TESE) procedendo al tentativo di recupero di spermatozoi dal campione chirurgico. Gli studi sull'applicazione di questa metodica sono estremamente limitati con recupero di spermatozoi nel 44 % dei pazienti Tanner 3.

In ambito sperimentale va considerata la conservazione di tessuto testicolare prelevato con biopsia.

Il tessuto prelevato deve essere sottoposto a tecniche sperimentali di ritrovamento e maturazione in vitro di Cellule Staminali Spermatogoniali ( SSCs) uno allo stadio di spermatozoi maturi.

Sono in corso sperimentazioni in campo animali sul trapianto di SSCs nel testicolo direttamente o attraverso un'ulteriore fase di maturazione in vitro mediante l'utilizzo di un "testicolo artificiale", ipotizzando in tal modo il ripristino della fertilità naturale.

Tutte queste tecniche sono ancora allo stadio di sperimentazione animale e pertanto non possono essere proposte nelle pratiche cliniche.

#### ▪ **Colloquio informativo con i genitori del paziente e acquisizione del consenso informato**

Il processo informativo per il paziente e i genitori si articola in più fasi:

- Prima fase (pre-counseling): Il medico oncologo pediatra, nell'ambito del colloquio diagnostico e quindi nello spiegare accuratamente gli effetti collaterali dei trattamenti, può illustrare al paziente/genitori del paziente minore che c'è la possibilità di preservare la fertilità attraverso un percorso dedicato che non andrebbe a ritardare le cure oncologiche specifiche. Necessaria durante il colloquio la presenza di uno psicologo che accompagnerà il paziente e i genitori del paziente nel percorso di cura.
- Seconda fase (counseling): Lo specialista di medicina riproduttiva effettua con l'ausilio dell'oncologo pediatra e dello psicologo che si prendono cura del paziente un colloquio informativo relativo alla procedura specifica di criopreservazione, spiegando rischi, benefici, limiti, rispondendo ad eventuali quesiti e rilasciando materiale informativo.
- Terza fase (acquisizione del consenso informato): Condizione necessaria per candidare il paziente a procedure di preservazione della fertilità è l'acquisizione del consenso informato di paziente/genitori se paziente minore. Prevista anche acquisizione di assenso se il paziente minore ha un'età compresa tra 14 e 18 anni.

Al fine di ottimizzare le cure per il paziente e in particolare per non ritardare i trattamenti antineoplastici, il paziente/genitori del paziente se minore devono firmare il modulo di consenso informato entro 2 giorni dal counseling.

## 15. Riferimenti

- AIOM, “Preservazione della Fertilità nei pazienti Oncologici”, 2020;
- ESHRE, “Female Fertility Preservation”, 2020;
- Decreto Commissario ad Acta n. 105 del 01/10/2014;
- Delibera della Giunta Regionale n.107 del 25/02/2020;
- Accordo del 21.02.2019 ai sensi dell’art.2, comma 1, lettera b, e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla proposta del Ministero della Salute recante il documento “Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità”;
- AIRTUM, “I numeri del cancro in Italia”, 2021;
- American Cancer Society, “Male Fertility and Cancer”, 2020;
- Wallace WHB, “Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation”, Fertil Steril, 2016;

## 16. Revisione

La revisione si effettua su motivazioni sostanziali, e comunque si consiglia ogni due anni.

## 17. Indice revisioni

| Revisione<br>n° | Data<br>emissione | Tipo<br>modifica   | Titolo |
|-----------------|-------------------|--------------------|--------|
| 0               | 03/03/2023        | PRIMA<br>EMISSIONE |        |