

IL PROGETTO DEL MINISTERO DELLA SALUTE ALLA STATO-REGIONI

La tutela della fertilità nei pazienti oncologici

Dalla crioconservazione ai percorsi diagnostici terapeutici dedicati

Metodiche di tutela della fertilità femminile e maschile, requisiti dei Centri autorizzati alla conservazione dei gameti e dei tessuti ovarico o testicolare e il Pdta per le persone sottoposte a trattamenti oncologici che desiderino preservare la fertilità. È quanto contenuto nell'Accordo "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici" proposto dal Ministero della Salute e arrivato sul tavolo della Conferenza Stato-Regioni lo scorso febbraio



A indicare la strada per tutelare la possibilità di pazienti sottoposti a trattamenti oncologici che non vogliono vedersi sbarrata la possibilità di avere figli è l'Accordo "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici" su proposta del Ministero della Salute, arrivato sul tavolo della Conferenza Stato Regioni il 21 febbraio scorso

LE PIÙ EFFICACI METODICHE di tutela della fertilità per uomini e donne che devono sottoporsi a trattamenti oncologici secondo le più moderne indicazioni della scienza. Ma anche indicazioni sui criteri di individuazione e autorizzazione delle strutture deputate alla conservazione della fertilità basate su requisiti specifici organizzativi e tecnologici, su idonee misure di sicurezza e qualità, su volumi di attività minimi accettabili e di esperienza pregressa e sul controllo degli esiti. A indicare la strada per tutelare la possibilità di pazienti sottoposti a trattamenti oncologici che non vogliono vedersi sbarrata la possibilità di avere figli è l'Accordo "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici" su proposta del Ministero della Salute, arrivato sul tavolo della Conferenza Stato Regioni il 21 febbraio scorso. Accordo che **in 13 punti indica Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (Pdta)** per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità.

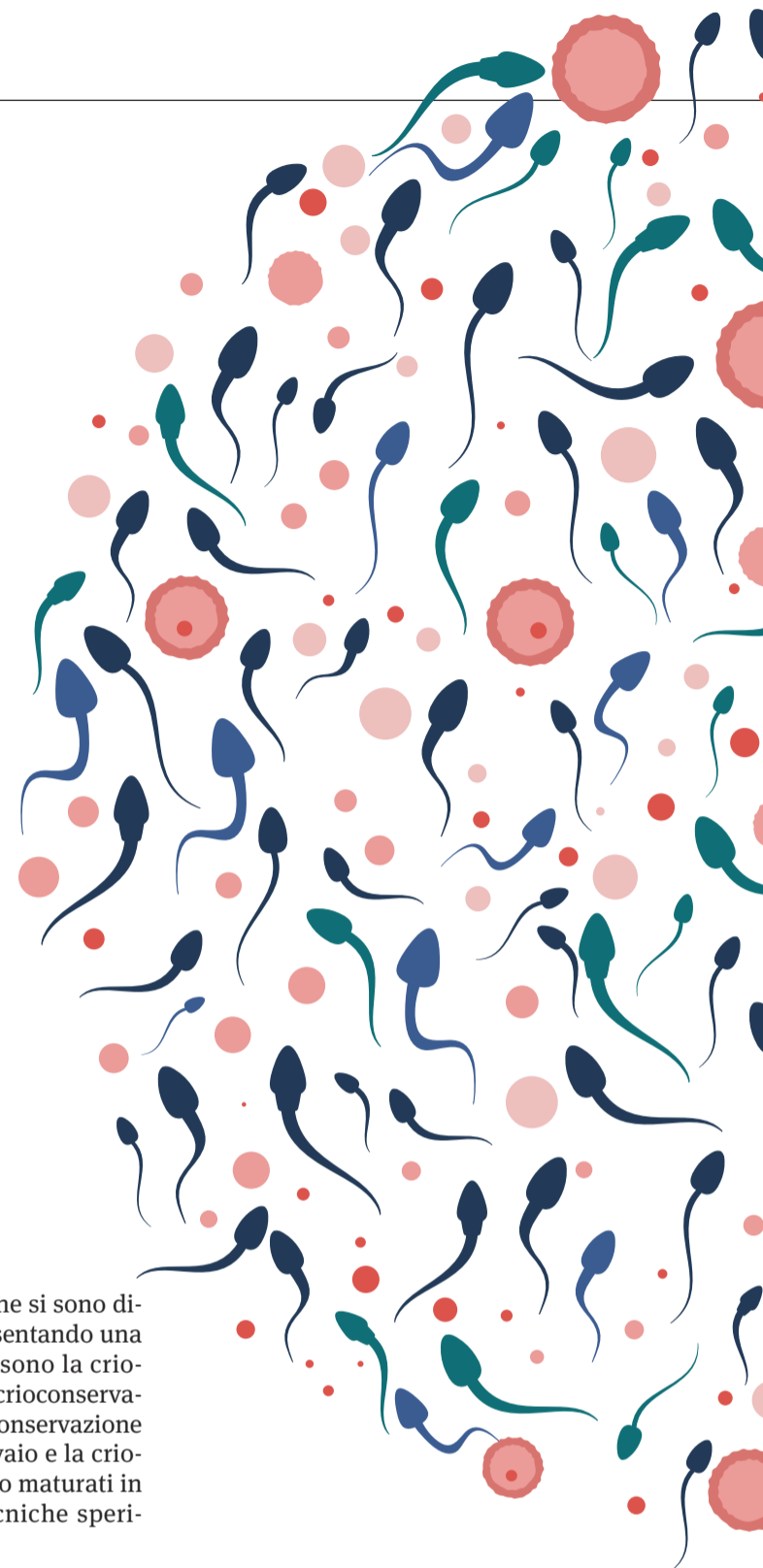
La crescente complessità dei trattamenti oncologici integrati, più efficaci ma anche più tossici, impone già in fase di programmazione terapeutica una maggior attenzione alla qualità di vita a lungo termine, compresa la riproduzione. Per questo nel documento vengono presentate tutte le evidenze scientifiche in merito agli effetti dei chemioterapici e della radioterapia sulle gonadi e sulle gravidanze in pazienti sottoposte a trattamenti, indicando le metodiche più all'avanguardia per tutelare la fertilità di uomini e donne.

Per le donne le strategie per prevenire o ridurre il danno a carico delle gonadi includono: soppressione ovarica con analoghi/antagonisti del GnRh; trasposizione ovarica; schermatura gonadica durante radioterapia; chirurgia conservativa nei tumori ginecologici (cervice, ovaio, utero; crioconservazione dei gameti; crioconservazione del tessuto gonadico femminile.

Le tecniche di crioconservazione che si sono dimostrate efficienti e sicure, rappresentando una opzione concreta per le pazienti, sono la crioconservazione degli embrioni e la crioconservazione degli ovociti maturi. La crioconservazione del tessuto ovarico o dell'intero ovaio e la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro sono considerate ancora tecniche sperimentali.

Le strategie per prevenire o ridurre il danno a carico delle gonadi nell'uomo includono invece la: crioconservazione del seme; crioconservazione del tessuto testicolare; soppressione testicolare con analoghi del GnRH. Dai dati oggi disponibili, la crioconservazione del seme rappresenta la strategia di prima scelta per la preservazione della fertilità nei giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali. Altre tecniche possibili sono la crioconservazione di spermatozoi ottenuti da prelievo di tessuto testicolare o la criopreservazione di tessuto testicolare e successivo reimpianto. A differenza di quanto succede nella donna, nell'uomo il ricorso a queste tecniche, se adeguatamente programmato, non comporta un ritardo nell'inizio del trattamento antitumorale. Al contrario della donna, nell'uomo, la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non risulta efficace; d'altra parte la crioconservazione del tessuto testicolare o degli spermatozoni con reimpianto e lo xenotrapianto testicolare sono in fase di sperimentazione e non sono ancora stati testati con successo nell'uomo.

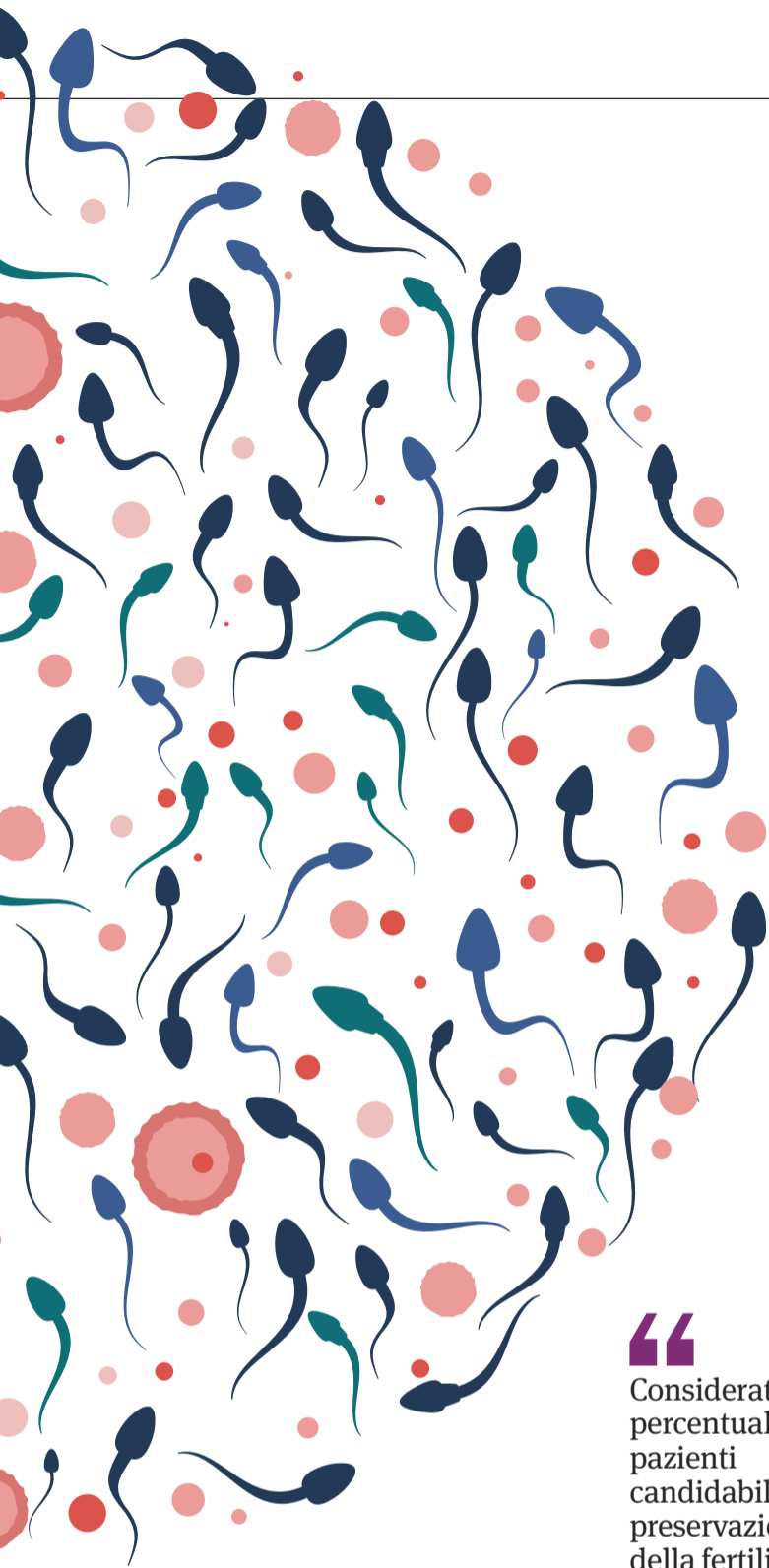
Requisiti dei Centri. Le banche, intese come centri di conservazione dei gameti e dei tessuti ovarico o testicolare, possono essere inserite in Centri di fecondazione assistita (e quindi oltre alla crioconservazione dei gameti/tessuti testicolare anche il successivo utilizzo può avvenire nell'ambito della stessa struttura), oppure essere strutture autonome, dedicate solo ed unicamen-



te alla preservazione della fertilità di pazienti affetti da patologie che richiedono trattamenti potenzialmente sterilizzanti. In ogni caso la Banca dovrà consentire la crioconservazione senza scadenza temporale e garantire, quindi, ai pazienti, anche giovanissimi, una potenzialità riproduttiva fino a molti anni dopo la raccolta.

Nel documento vengono elencati i criteri per l'individuazione da parte delle Regioni della banca di conservazione (criteri che non si riferiscono alle attività di crioconservazione svolte nei centri di Pma conformi ai requisiti di cui ai decreti legislativi n. 191/2007 e n. 16/2010):

- **deve essere situata in Irccs**, Aou pubbliche o convenzionate, individuati dalla Regione e periodicamente ispezionata per la conformità ai requisiti di qualità e sicurezza previsti dalla legge e dalle Linee Guida del Cnt per la gestione delle sale criobiologiche;
- **deve garantire un servizio dedicato** e continuo con un'adeguata numerosità di personale;
- **deve possedere un'esperienza pregressa** di almeno 2 anni nella lavorazione e crioconservazione della tipologia specifica di gameti e/o tessuti;
- **deve disporre di procedure convalidate** per la lavorazione e conservazione dei gameti. E ancora, per la lavorazione e conservazione del tessuto ovarico, deve essere data evidenza dell'effettuazione di prove di validazione delle pro-



Considerata la percentuale di pazienti candidabili alla preservazione della fertilità e l'incidenza delle patologie nella popolazione, si raccomanda che una banca degli ovociti e del tessuto ovarico venga istituita ogni 5 milioni di abitanti e del liquido seminale/tessuto testicolare ogni 5 milioni di abitanti

cedure e dei protocolli adottati, anche con pregressa attività di ricerca e sperimentazione;

- **deve mantenere**, dopo il primo anno di attività, un **volume minimo** di stoccaggio e crioconservazione di almeno 200 campioni/anno di ovociti e/o embrioni e di almeno 100 campioni/anno di liquido seminale e/o tessuto testicolare;
- **deve raccogliere il follow-up** a breve termine dei pazienti, in caso di riutilizzo dei materiali biologici.

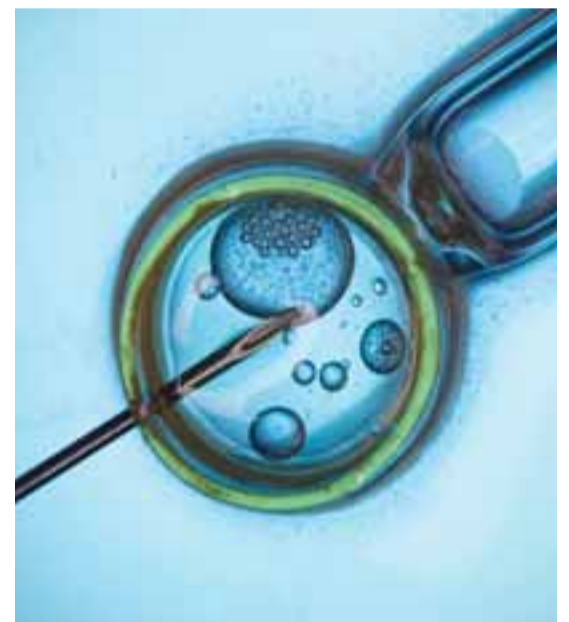
Infine, considerata la percentuale di pazienti candidabili alla preservazione della fertilità e l'incidenza delle patologie nella popolazione, si raccomanda che una banca degli ovociti e del tessuto ovarico venga istituita ogni 5 milioni di abitanti e del liquido seminale/tessuto testicolare ogni 5 milioni di abitanti, restando salva la possibilità di istituire una banca, in presenza di particolari condizioni logistiche, anche qualora la regione o la provincia autonoma abbiano un numero di abitanti inferiore ai 5 milioni.

I Pdta. Il documento indica poi in tredici punti i percorsi per tutelare le persone sottoposte a trattamenti oncologici:

1. Costatazione dell'aumento recente progressivo del tasso di sopravvivenza al cancro.
2. Conseguente apertura di una prospettiva di fertilità nei/nelle pazienti sopravvissuti al cancro.



3. Necessità di protezione della fertilità dal cancro.
4. Identificazione dell'esigenza di fertilità dei pazienti da parte dei centri oncologici ed ematologici.
5. Invio all'Unità organizzativa di Medicina e Chirurgia della fertilità di riferimento regionale e valutazione della eventuale opportuna strategia di protezione-preservazione della fertilità a seconda della diagnosi neoplastica e delle condizioni anatomiche e funzionali delle gonadi.
6. Le strategie di protezione-preservazione della fertilità annoverano:
 - a) Chirurgia conservativa (es tumore borderline ovaio)
 - b) Trasposizione ovarica (es in caso di Irradiazione)
 - c) Trattamento medico con analoghi del GnRH (riduzione dell'insulto chemioterapico alle gonadi)
 - d) Crioconservazione dei gameti maschili (tecnica semplice e poco invasiva sia come raccolta dei gameti sia come procedura di crioconservazione)
 - e) Crioconservazione dei gameti femminili (tecnica relativamente semplice preceduta da superovulazione con gonadotropine analoghi del GnRH ed eventualmente letrozolo da valutare caso per caso)
 - f) Crioconservazione del tessuto gonadico maschile (tecnica relativamente complessa in caso di non disponibilità di gameti eiaculati)
 - g) Crioconservazione del tessuto gonadico femminile (tecnica complessa, ancora sperimentale da scegliere in caso di mancanza di tempo per la superovulazione o di soggetti prepuberi nei quali sia effettivamente indicata considerando il bilancio costi/benefici).
7. Il Centro organizzativo di Medicina e Chirurgia della Fertilità di riferimento Regionale, a seconda della propria organizzazione, e del bacino di utenza, e della tecnica di protezione-preservazione della fertilità, può scegliere di eseguire al proprio interno la strategia prescelta o di indirizzare l'esecuzione materiale ad un Centro Satellite di Preservazione della fertilità (Banca) autorizzato per questi fini. La Banca dovrà avere i requisiti stabiliti nel documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici" e, in particolare, i criteri indicati.
8. È ipotizzabile che il numero di Unità di Medicina e Chirurgia della fertilità sia di 1 ogni circa 5 milioni di abitanti e, pertanto, circa 10 nel



territorio nazionale dislocati per Regioni o aggregazioni di Regioni.

9. L'Unità di Medicina e Chirurgia della fertilità identificata dalla Regione/aggregazioni di Regioni sarà il punto di riferimento per i Centri Oncologici ed ematologici, ed in particolare per l'utenza, mettendo a disposizione un numero telefonico dedicato con personale esperto nel valutare le richieste e con presa in carico dei pazienti entro 48-72 ore.
10. L'Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità si farà carico del follow up post interventi dei pazienti con verifica periodica della riserva gonadica e disponibilità all'eventuale ripristino della fertilità se necessario con procedure chirurgiche (es reimpianto tessuto gonadico) o di procreazione medicalmente assistita con gameti crioconservati o freschi (a seconda della riserva funzionale residua).
11. L'Unità resterà costantemente in contatto e a disposizione del Centro Oncologico ed ematologico di Riferimento per ogni eventuale variazione della prognosi neoplastica.
12. Verrà organizzata un'attività formativa sulla fertilità per Oncologi e Medici di Medicina Generale come da Piano Nazionale della fertilità del Ministero della Salute.
13. Verranno stabiliti indicatori di qualità che valutino i tempi di risposta delle strutture, il numero di trattamenti, i risultati ottenuti incluse le gravidanze ed i follow up dei bambini nati ecc.