

In seguito alle esigenze sempre maggiori da parte delle pazienti oncologiche di poter preservare la fertilità ci siamo riuniti in regione. Dalla riunione è emerso che i pazienti maschili possono preservare il liquido seminale con il codice 048 e quindi gratuitamente, le pazienti femminili non hanno attualmente diritto a tale trattamento.

Le pazienti oncologiche che vogliono preservare la fertilità nella regione Toscana non avendo diritto all'esenzione devono pagare completamente i farmaci per la stimolazione ovarica, il monitoraggio ecografico ed endocrino dell'ovulazione, l'aspirazione degli ovociti ed in congelamento degli ovociti stessi.

La relazione che segue ha un duplice intento:

- 1- annullare la diseguaglianza fra pazienti oncologiche di sesso maschile e femminile per quanto riguarda la preservazione della fertilità. Questo per permettere alle donne ammalate di cancro di poter aver accesso gratuitamente al percorso della preservazione della fertilità con il congelamento ovocitario.**
- 2- Visto che la metodica del congelamento del tessuto gonadico femminile è tuttora sperimentale, riconoscere a livello regionale delle linee da seguire per la corretta esecuzione della metodica.**

PROGRAMMA DI PRESERVAZIONE FERTILIA' NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE MALIGNI

In Italia, si stima che nel 2011 siano stati diagnosticati 360.000 nuovi casi di tumore maligno, di cui circa 200.000 (56%) nel sesso maschile e circa 160.000 (44%) nel sesso femminile. Approssimativamente, il 3% del totale viene diagnosticato in pazienti con età inferiore a 40 anni (1).

Grazie ai progressi raggiunti nell'ambito delle terapie oncologiche, infatti, la prognosi della maggior parte dei tumori che affligge la popolazione giovanile è oggi in netto miglioramento, con tassi di sopravvivenza molto elevati (2). Per poter perseguire questo risultato positivo, però, si rende spesso necessaria l'applicazione di strategie terapeutiche molto aggressive, che possono compromettere, talora in maniera

permanente, la funzione riproduttiva (3). In considerazione dell'elevata percentuale di guarigione nei pazienti oncologici di età pediatrica e giovanile (4) e della conseguente costante crescita della popolazione dei cosiddetti "cancer survivors", della possibilità di comparsa di infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e del disagio psico-sociale ad essa legato, il tema della preservazione della fertilità ha assunto un crescente interesse.

La possibilità di preservare la propria fertilità dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti in età riproduttiva a cui venga diagnosticata una neoplasia curabile, ma con terapie potenzialmente gonatotossiche (5). Linee-guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e dell'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) (6) suggeriscono che tale aspetto andrebbe affrontato il prima possibile, subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere a disposizione il tempo necessario per stabilire le migliori strategie di preservazione della fertilità, che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva.

Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso del/la paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità.

La chemioterapia possiede un diverso rischio d'infertilità in rapporto a classe, dose e posologia ("intensità di dose") del farmaco impiegato, nonché alla modalità di somministrazione (per via endovenosa od orale) ed all'eventuale uso combinato. In entrambi i sessi il maggior rischio di infertilità iatrogena è associato agli agenti alchilanti, in particolare ciclofosfamide, ifosfamide, nitrosouree, clorambucil, melfalan, busulfan, procarbazine, carmustina, lomustina; altrettanto noto è l'effetto negativo di carboplatino e cisplatino, mentre sono associati ad un basso rischio farmaci quali metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomicina (7).

Studi istologici sull'ovaio umano hanno mostrato che il trattamento con chemioterapici causa atrofia ovarica e deplezione della riserva dei follicoli primordiali; ulteriori patterns di danno, evidenziati in ovaie di pazienti precedentemente esposte a chemioterapia, sono inoltre rappresentati da alterazioni a carico dei vasi sanguigni e da una fibrosi focale della corticale ovarica (8). Nell'uomo gli effetti misurabili sono rappresentati dalla compromissione del numero di

spermatozoi nell'eiaculato, dalla loro motilità e dalla loro morfologia e dall'integrità del DNA di cui sono vettori.

Le radiazioni ionizzanti, utilizzate nelle radioterapie per patologia oncologica, provocano l'accumulo di danni al DNA delle cellule neoplastiche causandone la morte. Il grado di radiosensibilità non è uguale per tutti i tessuti; in ordine decrescente di radiosensibilità si descrivono: cellule proliferative del midollo osseo, cellule germinali, cellule basali dell'epidermide, mucose, connettivo, fegato, muscolo, osso, sistema nervoso. Il tessuto germinale è dunque tra i più radiosensibili dell'organismo. E' stato stimato che la dose responsabile della perdita della metà dei follicoli ovarici (LD₅₀) sia < 2 Gy. Quando il testicolo viene esposto a radiazioni, la conta spermatica comincia a ridursi in misura proporzionale al dosaggio ricevuto, con conseguente sterilità temporanea (al di sotto dei 6 Gy) o permanente (per dosi superiori) (9).

Di qui la necessità di considerare la preservazione della fertilità con componente integrante per un completo trattamento terapeutico del cancro.

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ IN PAZIENTI DI SESSO FEMMINILE

Crioconservazione degli ovociti

Questo approccio rappresenta un'importante strategia di preservazione della fertilità. Tale tecnica presenta il vantaggio di non richiedere la presenza di un partner al momento del trattamento. E' indicata in pazienti che hanno la possibilità di rinviare l'inizio della terapia anti-tumorale di 2-3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti. La metodica prevede 3 fasi: una fase di induzione della crescita follicolare multipla (stimolazione), mediante l'uso di gonadotropine, il prelievo ovocitario eco-guidato, e il congelamento degli ovociti prelevati di buona qualità ottenuti. A proposito di tale tecnica è opportuno sottolineare che la comunità scientifica tende ormai a considerare il congelamento degli ovociti una pratica consolidata e non più sperimentale; tale posizione è stata senz'altro assunta dall'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), sulla base di un rapporto, compilato dall'associazione stessa, che ha considerato i risultati di oltre mille studi pubblicati sull'argomento e in cui si afferma che, nelle giovani pazienti, il ricorso alla crioconservazione degli ovociti è in grado di produrre risultati

simili alle tecniche tradizionali, in cui vengono utilizzati ovociti non precedentemente congelati (6).

PROTOCOLLO TECNICO DI ESECUZIONE DELLA METODICA DELLA CRIOCONSERVAZIONE OVOCITARIA.

Accesso al programma

La procedura organizzativa viene attivata dalla struttura oncologica che ha in cura la paziente inviandola a centro di procreazione assistita di riferimento.

L'equipe, costituita da:

- ginecologo/ fisiopatologo della riproduzione umana
- oncologo medico
- biologo

valuta la fattibilità della prestazione in base alla documentazione clinica rilasciata dalla struttura oncologica di appartenenza e provvede ad informare la paziente sulla possibilità di esecuzione della crioconservazione dell'ovocita.

Una volta informata la paziente sulle caratteristiche della metodica, inizia il processo previo contatto con l'Oncologia di appartenenza al fine di concordare i tempi d'inizio del programma terapeutico.

Criteri d'inclusione

- Donna in età fertile con età ≤ 38 (per le donne con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto.)
- Diagnosi di neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure per il prelievo degli ovociti.

Criteri d'esclusione

- malattie benigne/collaterali che possono interferire con le procedure collegate al prelievo degli ovociti

Fasi del processo

Primo incontro con la paziente

Accurata stadiazione clinica e strumentale della malattia:

- Anamnesi clinica, esame fisico;
- Esame emocromocitometrico, conta piastrine;
- biochimica (transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaGT, bilirubina totale, Na, K, proteine totali, albumina, esame delle urine);
- HBsAg, Anti HBc, anti-HBs, HCV, HIV, VDRL; TORCH;
- Valutazione della riserva ovarica della paziente mediante ecografia trans vaginale per conta follicoli antrali ed esami ormonali FSH, LH, estradiolo, AMH dove possibile.
- Valutazione dello staging della malattia con valutazione degli esami strumentali e/o esame istologico
- Valutazione anestesiológica

Somministrazione del consenso informato.

La paziente dovrà ricevere un consenso informato in cui vengono spiegate le varie fasi della metodica di crioconservazione degli ovociti. Nel consenso dovranno essere specificati i rischi connessi alla stimolazione ovarica, l'atto chirurgico di prelievo degli ovociti. Dovrà specificare le probabilità di successo e dei rischi connessi alla tecnica di congelamento e di scongelamento degli ovociti stessi. Dovranno inoltre essere presenti i costi della procedura nonché la necessità di rinnovo annuale del consenso alla crioconservazione.

Prescrizione di piano terapeutico personalizzato

pazienti oncologiche non affette da carcinoma mammario:

in questi casi verrà impiegato un protocollo d'induzione della stimolazione mediante utilizzo di gonadotropine esogene a dosaggi variabili tra 150-300 UI sulla base della valutazione della riserva ovarica della paziente, da iniziare in fase follicolare o midluteale. Scelta di protocollo lungo con utilizzo di agonisti del GnRH o di un protocollo corto con antagonisti del GnRH.

Per le pazienti oncologiche ☐ previsto anche l'uso di un protocollo di stimolazione d'emergenza che prevede l'inizio della terapia in qualsiasi fase del ciclo mestruale utilizzando gonadotropine e antagonisti del GnRH.

pazienti affette da carcinoma mammario:

- Inibitori dell'aromatasi 5 mg/die dal 2°-3° giorno mestruale, fino al giorno precedente a quello dell'hCG
- gonadotropine esogene a dosaggi variabili tra 150-300 UI, dal 2°/3° giorno di stimolazione con inibitori dell'aromatasi
- un antagonista del GnRH daily (0,25 mg/die) verrà aggiunto in presenza di follicoli di Ø 12-13 mm, per prevenire un picco precoce di LH
- La somministrazione di inibitore dell'aromatasi verrà riniziata al dosaggio di 5 mg/die dal giorno del pick up ovocitario fino al raggiungimento di livelli di estradiolo < 50 pg/ml

Per le pazienti oncologiche ☐ previsto anche l'uso di un protocollo di stimolazione d'emergenza che prevede l'inizio della terapia in qualsiasi fase del ciclo mestruale utilizzando gonadotropine e antagonisti del GnRH.

Monitoraggio della stimolazione ovarica

La stimolazione ovarica verrà controllata mediante l'utilizzo di ecografie transvaginali e prelievi ormonali di estrogeni seriati.

La maturazione finale dei follicoli/ovociti sarà ottenuta mediante la somministrazione di hCG in presenza di follicoli di Ø 18-19 mm.

Pick-up ovocitario

36 ore dopo la somministrazione di hCG verrà eseguito il prelievo ovocitario (procedura di chirurgia ambulatoriale in sedoanalgesia, per via transvaginale ecoguidata)

Valutazione ovocitaria e congelamento

Gli ovociti recuperati sono valutati mediante stereo microscopio: si osserva la fase di maturazione sulla base di presenza del primo globulo polare.

Gli ovociti vengono mantenuti in coltura in terreno di coltura specifico e quelli di buona qualità (metafase II) vengono congelati mediante tecnica di vitrificazione o slow-freezing (le due tecniche si differenziano per la concentrazione dei crioprotettori e nella velocità della curva di raffreddamento)

Gli ovociti congelati potranno essere mantenuti per anni.

Costi del servizio

Attualmente le gonadotropine che per le pazienti infertili sono prescritte con la nota 74 e sono a carico della pazienti oncologiche

Attualmente le pazienti oncologiche che si sottopongono a procedura di crioconservazione degli ovociti devono pagare l'intera procedura che per le pazienti infertili è a carico del SSR

Attualmente la crioconservazione e il rinnovo annuale della crioconservazione è a carico del paziente oncologico

Requisiti strutturali centri di procreazione medicalmente assistita:

- D Lgs 6 novembre 2007, n°191
- D Lgs 25 gennaio 2010, n°16
- D Lgs 30 maggio 2012, n°85
- Decreto 10 Ottobre 2012, GU n°15 del 18/01/2013
- Accordo tra il Governo e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul Documento concernente "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004 n°40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane (Salute) Accordo ai sensi dell'art. 6 comma 1 del DL 6.11.2007 n°191- Rep Atti n°59/csr del 15 marzo 2012

Crioconservazione tessuto ovarico

La crioconservazione di tessuto ovarico è una tecnica ancora sperimentale; essa presenta i vantaggi di non richiedere la presenza di un partner, di non necessitare di una stimolazione ormonale e di poter essere effettuata in qualsiasi fase del ciclo mestruale. Offre, inoltre, importanti prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva, che l'attività steroidogenica. Controindicazioni assolute, invece, sono rappresentate da patologie ad elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) e ad elevato rischio chirurgico (10). La

tecnica richiede un intervento eseguibile in via laparoscopica, in anestesia generale, per il prelievo di frammenti di corticale ovarica (11), che saranno successivamente congelati. In un secondo momento, quando le condizioni cliniche della paziente lo consentono, si procede all'autotrapianto del tessuto, che può essere realizzato in sede ortotopica o eterotopica. Nel primo caso il reimpianto può avvenire a livello del peritoneo della fossetta ovarica, del legamento infundibulo-pelvico o sulla superficie dell'ovaio residuo, sfruttando così la vascolarizzazione di queste strutture e le condizioni di temperatura e pressione fisiologiche per lo sviluppo follicolare; il reimpianto in sede eterotopica, prevede il posizionamento del tessuto a livello del sottocute dell'avambraccio o dell'addome. A differenza della modalità precedente, quest'ultima non permette in alcun caso la possibilità di una gravidanza spontanea, ma presenta il vantaggio di rendere più agevole il monitoraggio follicolare ed il prelievo ovocitario. Entrambe le tecniche hanno come fattore limitante la perdita di una grossa parte del contenuto follicolare, a causa del danno ischemico che può avvenire durante la fase del prelievo o della rivascolarizzazione del tessuto; pertanto la quantità di tessuto ovarico da asportare dipende dalla riserva ovarica della singola paziente.

La principale preoccupazione circa il reimpianto di tessuto ovarico nelle pazienti oncologiche è rappresentato dalla potenziale reintroduzione di cellule cancerose che potrebbe comportare il rischio di recidiva della malattia (12). Nelle pazienti senza evidenza di metastasi a distanza, la probabilità di avere metastasi occulte ovariche è molto bassa; tuttavia, per escludere questa eventualità è indispensabile eseguire un adeguato screening preoperatorio ed un'attenta analisi istologica ed immunoistochimica dei frammenti (13). Per le pazienti a cui non è possibile reimpiantare il tessuto ovarico per l'elevato rischio metastatico, comunque, in futuro potrebbe essere possibile maturare in vitro i follicoli isolati dal tessuto ovarico prelevato e crioconservato e ottenere, da questi, ovociti da utilizzare in tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA).

PROTOCOLLO TECNICO DI ESECUZIONE DELLA METODICA DELLA CRIOCONSERVAZIONE TESSUTO OVARICO.

Accesso al programma

La procedura organizzativa viene attivata dalla struttura oncologica che ha in cura la paziente inviandola a centro di procreazione assistita di riferimento.

L'equipe, costituita da:

- ginecologo/ fisiopatologo della riproduzione umana
- oncologo medico
- biologo

valuta la fattibilità della prestazione in base alla documentazione clinica rilasciata dalla struttura oncologica di appartenenza e provvede ad informare la paziente sulla possibilità di esecuzione della tecnica.

Una volta informata la paziente sulle caratteristiche della metodica, inizia il processo previo contatto con l'Oncologia di appartenenza al fine di concordare i tempi d'inizio del programma terapeutico.

Criteri d'inclusione

- Paziente in età prepubere fino ad età di 38 anni (per le pazienti con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto.)
- Diagnosi di neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure di laparoscopia.

Criteri d'esclusione

- età > 38 anni;
- malattie benigne/collaterali che possono interferire con le procedure collegate al prelievo del tessuto.

Fasi del processo

Primo incontro con la paziente

Accurata stadiazione clinica e strumentale della malattia:

- Anamnesi clinica, esame fisico;

- Esame emocromocitometrico, conta piastrine,;
- biochimica (transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaGT, bilirubina totale, Na, K, proteine totali, albumina, esame delle urine);
- HBsAg, Anti HBc, Anti-HBs, HCV, HIV, VDRL; TORCH;
- Valutazione della riserva ovarica della paziente mediante ecografia trans vaginale per conta follicoli antrali ed esami ormonali FSH, LH, estradiolo , AMH, dove possibile.
- Valutazione dello staging della malattia con valutazione degli esami strumentali e/o esame istologico
- Valutazione anestesiologicala

Somministrazione del consenso informato.

La paziente dovrà ricevere un consenso informato in cui vengono spiegate le varie fasi della metodica di crioconservazione del tessuto ovarico. Nel consenso dovranno essere specificati i rischi connessi all'intervento chirurgico di laparoscopia. Dovrà specificare le probabilità di successo e dei rischi connessi alla tecnica di scongelamento e di scongelamento del tessuto ovarico e al suo funzionamento e la durata al momento del reimpianto. Dovrà essere specificato della necessità di reintervento chirurgico per il trapianto dei frammenti di ovaio al momento dello scongelamento. Dovranno inoltre essere presenti i costi della procedura nonché la necessita di rinnovo annuale del consenso alla crioconservazione.

Intervento di prelievo del tessuto ovarico

Prevede un intervento di laparoscopia. L'intervento ha una durata di circa 30 minuti, in cui si prelevano frammenti di corticale ovarica con forbici e pinze (evitare l'utilizzo dell'elettrobisturi). I frammenti di ovaio vengono asportati tramite endobag per evitare la contaminazione

Degenza della paziente in ospedale di circa 1-2 gg.

Tale tecnica è eseguibile in struttura universitaria/ospedaliera identificata dalla regione.

Valutazione dei frammenti ovarici e congelamento

I frammenti ovarici vengono trasportati in laboratorio dove vengono valutati e lavorati. Si creano frammenti di corticale di 6x4 mm di dimensioni ed 1 mm di spessore. La midollare viene rimossa.

Di questi frammenti 1 (corticale+midollare) viene inviato all'anatomia patologica per valutare la densità follicolare e l'eventuale presenza di metastasi. Il terreno di trasporto e il terreno di lavoro viene inviato al laboratorio di microbiologia per valutare contaminazione.

Successivamente si procede a congelamento dei frammenti mediante tecnica slow-freezing.

Costi del servizio

DRG

Potrebbe essere utilizzato il DRG 358/359 o 354/355

Attualmente la crioconservazione e il rinnovo annuale della crioconservazione è a carico del paziente oncologico

Requisiti strutturali centri di procreazione medicalmente assistita:

- Strutture ospedaliero/universitarie identificate dalla regione
- D Lgs 6 novembre 2007, n°191
- D Lgs 25 gennaio 2010, n°16
- D Lgs 30 maggio 2012, n°85
- Decreto 10 Ottobre 2012, GU n°15 del 18/01/2013
- Accordo tra il Governo e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul Documento concernente "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004 n°40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane (Salute) Accordo ai sensi dell'art. 6 comma 1 del DL 6.11.2007 n°191- Rep Atti n°59/csr del 15 marzo 2012

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ IN PAZIENTI DI SESSO MASCHILE

La criopreservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità che, se adeguatamente programmata, non richiede tempi lunghi e dovrebbe essere offerta a tutti gli uomini prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici (14).

Con la tecnica ICSI è possibile ottenere gravidanze anche con pochissimi spermatozoi, pertanto la crioconservazione del seme deve essere proposta anche quando la qualità dell'eiaculato è molto scarsa come può succedere anche in rapporto al tipo di neoplasia (soprattutto neoplasie del testicolo e linfoma di Hodgkin)(15) o alle condizioni generali dei pazienti oncologici.

E' fortemente raccomandato che il prelievo del seme venga effettuato prima dell'inizio delle terapie antitumorali in quanto la qualità del campione e l'integrità del DNA degli spermatozoi possono essere compromessi anche dopo un solo ciclo di trattamento (16).

PROTOCOLLO TECNICO DI ESECUZIONE DELLA METODICA DI CRIOCONSERVAZIONE LIQUIDI SEMINALE /MATERIALE TESTICOLARE

Accesso al programma

La procedura organizzativa viene attivata dalla struttura oncologica che ha in cura il paziente inviandolo a centro di procreazione assistita di riferimento.

L'equipe, costituita da:

- andrologo/urologo
- ginecologo/ fisiopatologo della riproduzione umana
- oncologo medico
- biologo

valuta la fattibilità della prestazione in base alla documentazione clinica rilasciata dalla struttura oncologica di appartenenza e provvede ad informare il paziente sulla possibilità di esecuzione della tecnica.

Una volta informato sulle caratteristiche della metodica, il paziente inizia il processo previo contatto con l'Oncologia di appartenenza al fine di concordare i tempi d'inizio del programma terapeutico.

Criteri d'inclusione

- Uomo in età postpubere (per paziente con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto.)

- Diagnosi di neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure per il prelievo microchirurgico degli spermatozoi.

Criteria d'esclusione

- malattie benigne/collaterali che possono interferire con le procedure collegate al prelievo degli spermatozoi/materiale testicolare.

Fasi del processo

Primo incontro con il paziente

Accurata stadiazione clinica e strumentale della malattia:

- Anamnesi clinica, esame fisico;
- Esame emocromocitometrico, conta piastrine;
- biochimica (transaminasi, fosfatasi alcalina, gammaGT, bilirubina totale, Na, K, proteine totali, albumina, esame delle urine);
- HBsAg, Anti HBc, Anti-HBs, HCV, HIV, VDRL;
- Valutazione dello staging della malattia con valutazione degli esami strumentali e/o esame istologico
- Valutazione anestesiológica

Somministrazione del consenso informato.

Il paziente dovrà ricevere un consenso informato in cui vengono spiegate le varie fasi della metodica di crioconservazione del liquido seminale. Nel consenso dovranno essere specificati i rischi connessi alla raccolta/prelievo microchirurgico del tessuto testicolare Dovrà specificare. le probabilità di successo e dei rischi connessi alla tecnica di congelamento e di scongelamento del materiale. Dovranno inoltre essere presenti i costi della procedura nonché la necessita di rinnovo annuale del consenso alla crioconservazione.

Raccolta liquido seminale/materiale testicolare

Il seme per la crioconservazione viene generalmente raccolto con masturbazione.

Il numero di raccolte necessarie per garantire un adeguato stoccaggio dipende dalla qualità del liquido seminale ma è opportuno prevedere più raccolte.

Nei pazienti azoospermici già prima di iniziare le terapie gonadotossiche è possibile effettuare un prelievo chirurgico di spermatozoi dai testicoli (PESA/TESA/TESE) che richiede una buona programmazione fra urologo e biologo della riproduzione ed è efficace solo nel 50 % dei casi 153.

Costi del servizio

Le procedure di crioconservazione del liquido seminale/materiale testicolare per i pazienti oncologici sono a carico del SSN con l'esenzione E048.

Le procedure del rinnovo annuale della crioconservazione del materiale, per i pazienti oncologici, sono a carico del SSN con l'esenzione E048

Requisiti strutturali centri di procreazione medicalmente assistita:

- D Lgs 6 novembre 2007, n°191
- D Lgs 25 gennaio 2010, n°16
- D Lgs 30 maggio 2012, n°85
- Decreto 10 Ottobre 2012, GU n°15 del 18/01/2013
- Accordo tra il Governo e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul Documento concernente "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture sanitarie autorizzate di cui alla legge 19 febbraio 2004 n°40 per la qualità e la sicurezza nella donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule umane (Salute) Accordo ai sensi dell'art. 6 comma 1 del DL 6.11.2007 n°191- Rep Atti n°59/csr del 15 marzo 2012

Bibliografia

- 1) AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2011. Intermedia editore.
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43–66
- 3) Gatta, Gemma, Giulia Zigon, Riccardo Capocaccia, Jan Willem Coebergh, Emmanuel Desandes, Peter Kaatsch, Guido Pastore, Rafael Peris-Bonet, and Charles A Stiller. 2009. “Survival of European Children and Young Adults with Cancer Diagnosed 1995-2002.” *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45 (6) (April): 992–1005.
- 4) Donnez, Jacques, Belen Martinez-Madrid, Pascale Jadoul, Anne Van Langendonck, Dominique Demylle, and Marie-Madeleine Dolmans. 2006. “Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation: a Review.” *Human Reproduction Update* 12 (5) (October): 519–535.
- 5) Demeestere, I, F Moffa, F Peccatori, C Poirot, and E Shalom-Paz. 2012. “Multiple Approaches for Individualized Fertility Protective Therapy in Cancer Patients.” *Obstetrics and Gynecology International* 2012.
- 6) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and Society for Assisted Reproductive Technology. 2013. “Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline.” *Fertility and Sterility* 99 (1) (January): 37–43. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.028.
- 7) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. 2014. “Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion.” *Fertility and Sterility* 99 (1) (January): 37–43. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.028.
- 8) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and American Society for Assisted Reproductive Technology. 2013. “Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline.” *Fertility and Sterility* (February 26-27, 2014): 1–7.
- 9) Longhi, Alessandra, Michele Macchiagodena, Giovanni Vitali, and Gaetano Bacci. 2003. “Fertility in Male Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma.” *Journal of Pediatric Hematology/oncology* 25 (4) (April): 292–296
- 10) Meirou, D, J Dor, B Kaufman, A Shrim, J Rabinovici, E Schiff, H Raanani, J Levron, and E Fridman. 2007. “Cortical Fibrosis and Blood-vessels Damage in Human

- Ovaries Exposed to Chemotherapy. Potential Mechanisms of Ovarian Injury.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 22 (6) (June): 1626–1633.
- 11) Wallace, W H B, A B Thomson, and T W Kelsey. 2003. “The Radiosensitivity of the Human Oocyte.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 18 (1) (January): 117–121.
 - 12) “Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline.” 2013. *Fertility and Sterility* 99 (1) (January): 37–43.
 - 13) Gosden, R G, A J Rutherford, and D R Norfolk. 1997. “Transmission of Malignant Cells in Ovarian Grafts.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 12 (3) (March): 403.
 - 14) Donnez, Jacques, and Marie-Madeleine Dolmans. 2010. “Cryopreservation and Transplantation of Ovarian Tissue.” *Clinical Obstetrics and Gynecology* 53 (4) (December): 787–796.
 - 15) Kim, S S, J Radford, M Harris, J Varley, A J Rutherford, B Lieberman, S Shalet, and R Gosden. 2001. “Ovarian Tissue Harvested from Lymphoma Patients to Preserve Fertility May Be Safe for Autotransplantation.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 16 (10) (October): 2056–2060.
 - 16) Rosendahl, Mikkel, Vera Timmermans Wielenga, Lotte Nedergaard, Stine Gry Kristensen, Erik Ernst, Per Emil Rasmussen, Michael Anderson, Kirsten Tryde Schmidt, and Claus Yding Andersen. 2011. “Cryopreservation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation: No Evidence of Malignant Cell Contamination in Ovarian Tissue from Patients with Breast Cancer.” *Fertility and Sterility* 95 (6) (May): 2158–2161. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.12.019.
 - 17) Williams DH. Sperm banking and the cancer patient. *Ther Adv Urol* 2010, 2(1):19-34.
 - 18) Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009, 181(2):736-740.
 - 19) Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005, (34):31-35.