



PERCORSO PREVENTIVO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	Repertorio Interno
Gruppo di lavoro	Il Direttore Servizio Governance clinica Dr. Emanuele Torri	Il Direttore sanitario Dr. Giuliano Mariotti	REF. 27910 Data: 02 DIC. 2024
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
Nuovo documento			
REPERIBILITÀ DEL DOCUMENTO		PAROLE CHIAVE	
Intranet: PPDTA		preservazione fertilità,	



Gruppo di lavoro (in ordine alfabetico)

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Orazio Caffo	Direttore Coordinatore	UO Oncologia medica Rete Oncologica Provinciale
Tommaso Cai	Direttore ff	UOM Urologia
Rita Cavalleris	Dirigente Psicologo	UO Psicologia
Enrico Ciardini	Direttore	UO Chirurgia Pediatrica
Marco Cianchetti	Dirigente medico	UO Protonterapia
Frank Reinhard Heinrich Lohr	Direttore	UO Protonterapia
Antonella Ferro	Responsabile Rete clinica Breast Unit	UO Oncologia medica –
Anna Guella	Dirigente medico responsabile	SS Ematologia
Leda Incerti	Dirigente biologo	UO Ostetricia e ginecologia PMA
Arne Luehwink	Direttore	UO Ostetricia e ginecologia PMA
Marina Mastellarò	Dirigente medico	Servizio Governance clinica
Giosuè Mazzero	Dirigente medico	UO Chirurgia Pediatrica
Linda Meneghello	Dirigente medico	UOM Pediatria
Anna Pedretti	Assistente sanitaria	Dipartimento Prevenzione
Luisa Sansoni	Infermiere	UO Ostetricia e ginecologia PMA
Fabrizio Taddei	Direttore	Dipartimento transmurale Ostetrico ginecologico UO Ostetricia e ginecologia
Erica Terreno	Dirigente medico	UO Ostetricia e ginecologia PMA
Ernesto Trabuio	Dirigente medico	UOM Laboratorio
Valentina Vanoni	Direttore	UO Radioterapia oncologica
Cinzia Vivori	PO prof Promozione salute	Direzione delle Professioni sanitarie Dipartimento di Prevenzione



INDICE

1. INTRODUZIONE	5
2. SCOPO	6
3. AMBITO DI APPLICAZIONE	6
4. ACRONIMI E DEFINIZIONI	7
5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	8
5.1 ATTIVITÀ DI PREVENZIONE	8
5.2 PERCORSI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	9
5.2.1 INDIVIDUAZIONE DELLE PERSONE ADULTE (>18 anni) CANDIDATE ALLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ (MEDICAL FREEZING)	9
5.2.2 PERCORSO PER LA PERSONA DI GENERE FEMMINILE	9
5.2.2.1 POPOLAZIONE TARGET FEMMINILE	10
5.2.2.2 ATTIVAZIONE DEL PERCORSO FEMMINILE	11
5.2.2.3 CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	12
5.2.2.4 INTERVENTO PSICOLOGICO	12
5.2.2.5 TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ PER LA DONNA	13
CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI	13
Stimolazione ovarica e pick-up	14
Crioconservazione degli ovociti e condotta futura	14
CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO	14
TERAPIA MEDICA: "INDUZIONE DEL RIPOSO OVARICO FUNZIONALE"	15
5.2.3 PERCORSO PER LA PERSONA DI GENERE MASCHILE	16
5.2.3.1 POPOLAZIONE TARGET MASCHILE	16
5.2.3.2 ATTIVAZIONE DEL PERCORSO MASCHILE	16
5.2.3.3 CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	17
5.2.3.4 TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	17
CRIOCONSERVAZIONE DEL LIQUIDO SEMINALE	17
5.2.4 PERCORSO PER LA PERSONA DI ETÀ < 18 ANNI	19
5.2.4.1 POPOLAZIONE <18 ANNI TARGET	19
5.2.4.2 ATTIVAZIONE DEL PERCORSO	19
5.2.4.3 CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	20
5.2.4.4 TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ PER MINORE PREPUBERE	21
PRELIEVO DI TESSUTO OVARICO E SUCCESSIVA CRIOCONSERVAZIONE	21
5.2.5 CONSULENZE SUCCESSIVE	21
5.3 PERCORSO SOCIAL FREEZING	22



6. DIAGRAMMA DI FLUSSO	23
7. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE	27
8. MONITORAGGIO.....	27
9. ALLEGATI	27
10. DESTINATARI	28
11. RIFERIMENTI	28



1. INTRODUZIONE

Il tasso di fertilità in Italia è uno dei più bassi d'Europa. La stima provvisoria elaborata sui primi 6 mesi del 2023 evidenzia una fecondità pari a 1,22 figli per donna¹ fortemente al di sotto del tasso di mantenimento della popolazione. Questo fenomeno, se non corretto, potrebbe in futuro determinare l'insostenibilità del nostro sistema di Welfare². Alla base della bassa fertilità ci sono principalmente delle scelte personali influenzate dal contesto socio-economico, ma anche dei problemi di infertilità.

L'infertilità è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come l'assenza di concepimento in una coppia dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali regolari non protetti. Le più recenti stime indicano che in Italia circa il 15% delle coppie sia infertile, mentre a livello globale sono circa il 10-12%.

Sempre l'OMS definisce che ogni essere umano ha diritto al più alto standard ottenibile di salute fisica e mentale. L'infertilità può impedire la realizzazione di questo diritto umano. Prevenire e curare l'infertilità sono fondamentali per tutelare il diritto dell'individuo e della coppia di fondare una famiglia.

Le cause di infertilità sono molteplici. Il fattore età femminile è verosimilmente quello più importante nel nostro Paese, anche se ci sono report recenti che dimostrano come il fattore maschile sia in aumento. Una scelta tardiva per un progetto di famiglia incontra una fisiologica riduzione della fertilità e di conseguenza una ridotta probabilità di concepimento. Fattori di rischio modificabili per la fertilità sono il fumo, l'obesità o l'eccessiva magrezza, inquinamento ambientale, la sedentarietà o l'eccessiva attività fisica. Tali fattori hanno un impatto anche nel sesso maschile, unitamente all'aumento delle malattie a trasmissione sessuale come HPV che può decrementare in modo significativo la fertilità maschile.

Patologie che influenzano la fertilità nelle donne possono essere: neoplasie, alterazioni tubariche, malattie infiammatorie pelviche, fibromi uterini, endometriosi, alterazioni ormonali e ovulatorie. Negli uomini sono cause di infertilità le condizioni che alterano la produzione ormonale, modificano la struttura e la funzione del testicolo, come varicocele, criptorchidismo, malformazioni genitali, infiammazioni testicolari, patologie prostatiche e neoplasie. Per entrambi i generi le malattie sessualmente trasmissibili possono essere causa di infertilità.

Anche le terapie antitumorali (chemioterapia, radioterapia, terapie biologiche,...), che hanno notevolmente migliorato la sopravvivenza delle persone affette da neoplasia, possono causare infertilità. È indispensabile, pertanto, subito dopo la diagnosi e la stadiazione informare il paziente oncologico giovane sui rischi di infertilità iatrogena e sulle strategie possibili per ridurre l'incidenza di tale effetto (counselling riproduttivo). Il counselling richiede un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace tra specialista curante (oncologo, ematologo, urologo, radioterapista,...) e specialista della riproduzione³.

Il concetto della "preservazione della fertilità" nasce per questo motivo nell'ambito delle patologie oncologiche, ma va ragionevolmente esteso a tutte le patologie e le loro relative terapie che possano comportare un danno alla fertilità (medical freezing). Questo concetto "preventivo" è stato

¹ <https://www.istat.it/wp-content/uploads/2023/10/Report-natalita-26-ottobre-2023.pdf> (istat.it)

² <https://www.iss.it/fertilita#:~:text=In%20Italia%20il%20tasso%20di,del%20nostro%20sistema%20di%20Welfare>

 <i>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</i>	PERCORSO PREVENTIVO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	
		Revisione 00
		25 novembre 2024
		Pagina 6 di 31

introdotto nella Provincia Autonoma di Trento con la Delibera Provinciale n. 427 del 16 Marzo 2018.

La definizione di questo PDTA per la preservazione della fertilità consente di delineare il miglior percorso praticabile all'interno dell'APSS per la presa in carico della persona che desidera preservare la fertilità, di unificare e semplificare i vari percorsi di preservazione della fertilità già applicati sul territorio provinciale ["PDTA Provinciale Preservazione della fertilità femminile nelle pazienti affette da tumore mammario" (2019) e "PDTA per i pazienti affetti da tumori del testicolo o pene" (2022)].

I principali documenti di riferimento utilizzati per la stesura del percorso sono: le Linee guida AIOM "Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici" edizione 2021 e ESHRE "Guideline: female fertility preservation" 2020; 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," del Ministero della Salute³, la Deliberazione della Giunta Provinciale n.427 del 16 marzo 2018 "Aggiornamento della disciplina della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) e disposizione in materia di prevenzione" (Deliberazione Giunta Provinciale di Trento, 2018) e Decreto Ministero della Salute del 20 marzo 2024 "Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita".

2. SCOPO

L'obiettivo del percorso è quello di assicurare la presa in carico globale, multidisciplinare e multiprofessionale dall'individuazione della persona a rischio o affetta da patologie e/o che eseguirà terapie che influiscono in modo negativo sulla fertilità fino all'effettuazione dell'intervento di preservazione della fertilità. Essa consiste principalmente nella criopreservazione di gameti maschili e femminili oppure di tessuto gonadico prima dell'inizio della terapia lesiva della fertilità. Il PDTA si prefigge anche di sensibilizzare tutti i professionisti sanitari sulle misure di prevenzione volte a proteggere la fertilità ed inoltre di aumentare le conoscenze dei professionisti coinvolti nella cura di pazienti che inizieranno terapie potenzialmente lesive della fertilità o che rischiano di perderla precocemente.

Il documento definisce all'interno dell'APSS un percorso strutturato e multidisciplinare per garantire ad ogni persona giovane in età riproduttiva affetta da patologie e/o sottoposta a terapie che possono minacciare la fertilità, o comunque esposta a rischio di infertilità, una consulenza professionale in grado di consentire una scelta consapevole e appropriata rispetto alla specificità della patologia e dell'età ed eventualmente di essere sottoposta ad una procedura medico-sanitaria che tuteli la propria chance di procreazione futura.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il percorso viene applicato in tutte le UU.OO./strutture di APSS dove operano i professionisti che sono coinvolti nella prevenzione, nella diagnosi e cura delle patologie o condizioni che influenzano la capacità riproduttiva della persona.

³ Accordo Conferenza Stato, Regioni e Prov.Aut. di TN e BZ "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità". Rep. atti n.27/CSR del 21 febbraio 2019



Il percorso è rivolto a tutte le persone residenti e non residenti in PAT con fattori di rischio e/o patologie che possono influire in modo negativo sulla fertilità e che per tanto potrebbero beneficiare di interventi / procedure volti a proteggerla. Il percorso si applica alle persone che soddisfano i criteri della popolazione "target" (vedi tabella 1, tabella 2 e tabella 3).

L'accesso al percorso dei non residenti in PAT è subordinato all'autorizzazione da parte dell'Azienda Sanitaria di residenza in merito all'assunzione dell'onere delle prestazioni necessarie per i trattamenti per la preservazione della fertilità.

La revisione del percorso è prevista nel 2028 a meno che la disponibilità di nuove tecniche o normative non richiedano una revisione anticipata.

4. ACRONIMI E DEFINIZIONI

Acronimo	Descrizione
DGP	Deliberazione della Giunta Provinciale
APSS	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento
CUP	Centro Unico di Prenotazione
BRCA	Mutazione
AMH	Ormone antimulleriano
HPV	Human Papilloma Virus
MPR	Morbillo, Parotite, Rosolia)
PMA	Procreazione Medicalmente Assistita
HBsAg	Antigene di superficie del virus dell'epatite B
HBcAb	Anticorpi Anti-core del virus dell'epatite B
HCVAb	Anticorpi Anti virus dell'epatite C
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana
LUE-TPHA	Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
PF	Preservazione della fertilità
PLS	Pediatra di libera scelta
PAT	Provincia Autonoma di Trento



5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1 ATTIVITÀ DI PREVENZIONE

L'attività di prevenzione è rivolta prevalentemente alla popolazione più giovane.

Il pediatra di libera scelta (PLS) ha un ruolo importante nel riconoscere, in occasione delle visite per i bilanci di salute, patologie del bambino quali criptorchidismo, varicocele clinicamente significativo, ipogonadismo, anomalie congenite del tratto urogenitale che, se non trattate possono avere un impatto futuro sulla fertilità. Può promuovere, inoltre, le vaccinazioni MPR (morbillo, parotite, rosolia) e anti-HPV al fine di prevenire le complicanze correlate a queste malattie (es. orchite) ed indirizzare verso corretti stili di vita, evitando il fumo di sigaretta e l'alcol, l'obesità e la magrezza eccessiva. I fattori di rischio che influiscono negativamente sulla fertilità sono legati a scorretti stili di vita acquisiti in età giovanile, dovuti alla mancanza di consapevolezza della propria funzione riproduttiva e all'esposizione ambientale e lavorativa (tossicità, traumi con lesione significativa delle gonadi, fonti di calore o radiazioni). Da qui l'importanza di intervenire con campagne di informazione rivolte ai giovani per la promozione di stili di vita salutari che permettano di salvaguardare la fertilità, laddove possibile, eliminando i fattori di rischio.

Il "Piano nazionale per la fertilità" riconosce la scuola come contesto privilegiato per favorire l'acquisizione di conoscenze sui fattori di rischio per la salute, ma anche per promuovere una maggiore consapevolezza sull'importanza della tutela della fertilità e sulla salute relazionale, sessuale e riproduttiva.⁴ Il Piano Provinciale della Prevenzione 2021-2025 prevede il programma "Scuola che promuove salute" orientato alla promozione dei sani stili di vita nella scuola. In linea con questo programma, il Dipartimento di Prevenzione, attraverso il Servizio di promozione ed educazione alla salute, favorisce lo sviluppo di iniziative che mirano a valorizzare stili di vita salutari e sostenibili. I percorsi relativi al tema della procreazione responsabile sono promossi in collaborazione con i Consultori provinciali. Nello specifico, l'APSS propone i seguenti progetti: EDU-CHI-AMO e Conoscere il consultorio.

Nel contesto delle attività di prevenzione promosse da APSS includiamo anche le visite andrologiche che possono essere fruite presso il consultorio di Trento (Spazio maschio) oppure presso il centro andrologico di Arco. A questi servizi si accede:

- Consultorio di Trento (Spazio maschio): accesso diretto al consultorio (senza prescrizione PLS);
- Centro andrologico di Arco: con prescrizione del PLS per la visita andrologica, previo appuntamento tramite CUP.

⁴ Ministero della Salute - Piano Nazionale della Fertilità 2015



5.2 PERCORSI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

5.2.1 INDIVIDUAZIONE DELLE PERSONE ADULTE (>18 anni) CANDIDATE ALLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ (MEDICAL FREEZING)

La valutazione del rischio di "infertilità" e di quale sia la strategia migliore da mettere in atto per ciascuna persona richiede una stretta collaborazione tra specialisti di diverse discipline (es. oncologi, senologi, urologi, radioterapisti, ematologi, chirurghi e ginecologi, internisti/endocrinologi, genetisti, psicologi e ginecologi esperti in medicina della riproduzione). La preservazione della fertilità femminile e maschile è indicata per ragioni mediche (cause oncologiche, genetiche, autoimmuni, endocrine, chirurgiche e patologie ematologiche) quando le condizioni esistenti mettano a rischio la fertilità futura e rendano pertanto necessario la sua preservazione (DM 20 marzo 2024)⁵.

In base alla letteratura scientifica sono stati individuati dei gruppi di "Popolazione target" (vedi tabella n.1, n.2 e n.3); si fa presente che, le tabelle non sono esaustive di tutte le condizioni, vi sono situazioni particolari, infatti, che richiedono un preventivo consulto tra specialista curante e specialista PMA per candidare la persona al percorso di preservazione della fertilità.

I criteri per la definizione dei gruppi target dipendono dal genere, dall'età, dalla malattia e dalla sua prognosi, dalla terapia proposta, nonché dall'invasività della tecnica di preservazione dei gameti.

Il medico che ha in cura la persona appartenente alla "popolazione target" deve offrire la possibilità di un colloquio sulla preservazione della fertilità; per il colloquio può avvalersi anche del materiale informativo (disponibile sul sito intranet PMA <https://www.apss.tn.it/Servizi-e-Prestazioni>).

Il colloquio va offerto il prima possibile, contestualmente alla comunicazione della diagnosi e/o alla proposta della terapia al fine di consentire una riflessione appropriata.

La tempestiva organizzazione della consulenza (counselling) in presenza presso il Centro per la PMA o da remoto con i professionisti del Centro per la PMA è di primaria importanza tenendo conto del tempo necessario per l'esecuzione delle procedure della preservazione della fertilità prima dell'inizio del trattamento.

Si consiglia allo specialista curante di riportare in cartella/documentazione clinica la proposta di ingresso al percorso e la volontà espressa dalla persona.

5.2.2 PERCORSO PER LA PERSONA DI GENERE FEMMINILE

Secondo le linee guida di PMA anno 2024, la preservazione della fertilità femminile è indicata per ragioni mediche (cause oncologiche, genetiche, autoimmuni, endocrine, chirurgiche e patologie ematologiche) quando le condizioni esistenti mettano a rischio la fertilità futura e rendano pertanto necessario la sua preservazione. È auspicabile la preservazione della fertilità con crioconservazione preventiva dei gameti nelle persone sane con familiarità e/o portatrici di mutazioni genetiche predisponenti patologie mediche e/o neoplastiche con possibile compromissione della propria fertilità.³

⁵ Ministero della Salute Decreto 20 marzo 2024 Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita - Gazzetta Ufficiale -Serie Generale n. 107 del 9 maggio 2024".



5.2.2.1 POPOLAZIONE TARGET FEMMINILE

Tabella 1 Popolazione target genere femminile

Condizione clinica																																					
Patologia oncologica	<ul style="list-style-type: none">- età < 40 anni affette da patologia oncologica che si devono sottoporre a trattamenti antineoplastici potenzialmente gonadotossici e/o interventi che possano ridurre la fertilità- buona prognosi in termini di sopravvivenza- assenza di co-morbidità importanti o criteri che escludono una gravidanza- buona riserva ovarica																																				
Endometriosi	<ul style="list-style-type: none">- età ≤ 38 anni, desiderose di preservare la propria fertilità ma impossibilitate a realizzare a breve un progetto di famiglia e con una delle seguenti caratteristiche:<ul style="list-style-type: none">○endometriomi bilaterali indipendentemente dal valore dell'AMH○endometrioma unilaterale ma con pregressa chirurgia controlaterale, indipendentemente dal valore dell' AMH○candidate a chirurgia ovarica con AMH < 50° percentile per età (tabella seguente) <p>Tabella – 50° percentile Ormone anti-mulleriano per età (Fertil Steril 2011)</p> <table><tr><th>ETA' (anni)</th><th>50° pc AMH (ng/mL)</th><th>ETA' (anni)</th><th>50° pc AMH (ng/mL)</th></tr><tr><td></td><td></td><td>31 anni</td><td>2.08</td></tr><tr><td>< 24 anni</td><td>2.24</td><td>32 anni</td><td>2.01</td></tr><tr><td>25 anni</td><td>2.22</td><td>33 anni</td><td>1.92</td></tr><tr><td>26 anni</td><td>2.21</td><td>34 anni</td><td>1.83</td></tr><tr><td>27 anni</td><td>2.20</td><td>35 anni</td><td>1.73</td></tr><tr><td>28 anni</td><td>2.18</td><td>36 anni</td><td>1.65</td></tr><tr><td>29 anni</td><td>2.16</td><td>37 anni</td><td>1.57</td></tr><tr><td>30 anni</td><td>2.12</td><td>38 anni</td><td>1.49</td></tr></table> <p>La procedura di medical freezing è proponibile fino all'età di 38 anni ma il tasso di gravidanza dopo i 35 anni si riduce drasticamente (LBR: 61.9% < 35 anni; 28.4% > 35 anni).</p> <p>Non sono candidate a colloquio per medical freezing donne di età > 38 anni o donne con endometriosi unilaterali, senza chirurgia pregressa, con buon valore di AMH (> 50° percentile per età).</p>	ETA' (anni)	50° pc AMH (ng/mL)	ETA' (anni)	50° pc AMH (ng/mL)			31 anni	2.08	< 24 anni	2.24	32 anni	2.01	25 anni	2.22	33 anni	1.92	26 anni	2.21	34 anni	1.83	27 anni	2.20	35 anni	1.73	28 anni	2.18	36 anni	1.65	29 anni	2.16	37 anni	1.57	30 anni	2.12	38 anni	1.49
ETA' (anni)	50° pc AMH (ng/mL)	ETA' (anni)	50° pc AMH (ng/mL)																																		
		31 anni	2.08																																		
< 24 anni	2.24	32 anni	2.01																																		
25 anni	2.22	33 anni	1.92																																		
26 anni	2.21	34 anni	1.83																																		
27 anni	2.20	35 anni	1.73																																		
28 anni	2.18	36 anni	1.65																																		
29 anni	2.16	37 anni	1.57																																		
30 anni	2.12	38 anni	1.49																																		
Patologia reumatica	<ul style="list-style-type: none">-affette da malattie sistemiche autoimmuni (es. nefrite lupica e nelle vasculiti) che necessitino di trattamenti gonadotossici (agenti alchilanti, in particolare la ciclofosfamide)-in pazienti in cui un significativo ritardo nel concepimento potrebbe causare un esaurimento della riserva ovarica, correlato all'età.- età < 40 anni- assenza di co-morbidità importanti o criteri che escludono una futura gravidanza																																				
Patologia genetica	<p>Diverse patologie di origine genetica / le terapie delle stesse possono provocare una riduzione della riserva ovarica. Tra queste si segnalano le principali:</p> <ul style="list-style-type: none">-S.me Turner mosaico-Portatrice asintomatica di mutazioni BRCA-Portatrice di Sindrome dell'X fragile-Galattosemia-Anemia falciforme																																				



Condizione clinica	
	- Talassemia - Altre condizioni genetiche segnalate dal Genetista
Rischio di insufficienza ovarica precoce	- età ≤ 35 anni, - sufficiente riserva ovarica per esecuzione della procedura - AMH $< 5^\circ$ percentile per età in assenza di familiarità - anamnesi familiare di POF e POI e quadro clinico (ecografico e ormonale) suggestivo per rischio POI - pregresso trattamenti gonado lesivi
Altro	Indicazione medica a terapie che compromettono in maniera decisiva la fertilità

Legenda: (*) La procedura di medical freezing è proponibile fino all'età di 38 anni ma il tasso di gravidanza dopo i 35 anni si riduce drasticamente (LBR: 61.9% < 35 anni; 28.4% > 35 anni).

5.2.2.2 ATTIVAZIONE DEL PERCORSO FEMMINILE

Nel caso in cui lo specialista curante individui una persona appartenente al gruppo "popolazione target" ma con quadro clinico complesso è raccomandato un colloquio preliminare (telefonico o in altra modalità) con il medico PMA per valutare la fattibilità del percorso di medical freezing.

Qualora la persona appartenente al gruppo "popolazione target" esprima interesse ad iniziare un percorso di preservazione della fertilità, il medico specialista curante e/o il case manager consegna il materiale informativo alla paziente e contatta il Centro provinciale di PMA di Arco al numero 0464 582631 tutti i giorni in orario 8-16 (figura 1) per:

- 1) organizzare il dosaggio di AMH, se non già eseguito;
- 2) organizzare il colloquio (counselling) presso il Centro di PMA di Arco che, per i casi urgenti, viene garantito entro 72 ore;
- 3) fornire al personale del Centro PMA le informazioni necessarie per la presa in carico della paziente (es. telefono, data ultima mestruazione, se nota, medico curante/di riferimento e suo recapito telefonico).

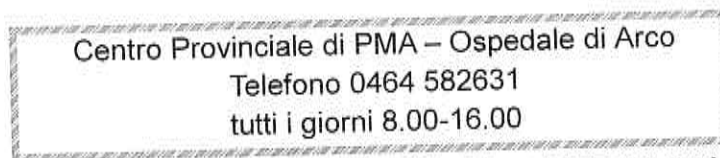


Figura 1 Centro provinciale PMA di Arco telefono e orari

E' ritenuto indispensabile un colloquio (telefonico o in altra modalità) tra medico PMA e medico inviante sulla specifica situazione clinica ed il setting diagnostico terapeutico della paziente nel quale deve essere inserito eventualmente un percorso di stimolazione ormonale e/o chirurgico. Qualora la situazione clinica lo richieda può essere necessaria anche una valutazione multidisciplinare.

Nel caso in cui la persona appartenente al gruppo target preferisca "per il momento" non intraprendere il percorso di preservazione della fertilità va ugualmente consegnato il materiale informativo e fornite le informazioni per attivare il percorso qualora cambiasse decisione.



Si consiglia di riportare in cartella/documentazione clinica la proposta di ingresso al percorso di PF e la volontà espressa dalla persona.

Ogni UO / Servizio monitora la numerosità dei pazienti target in carico all'UO/Servizio, di quelli a cui è stato proposto il percorso Preservazione della fertilità e di quelli segnalati al Centro PMA di Arco.

5.2.2.3 CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

Il colloquio (consulenza) sulla preservazione della fertilità permette l'ingresso al percorso; si svolge di norma presso il Centro PMA di Arco, o per situazioni particolari, anche in sede diversa o in modalità da remoto. La consulenza prevede: counselling individualizzato in base alla patologia, alla tempistica e alle terapie programmate, della riserva ovarica e orientamento della paziente. Inoltre, vengono fornite le informazioni relative alle tecniche di preservazione della fertilità (modalità di esecuzione, rischi, raccolto il consenso per la procedura di crioconservazione). La consulenza prevede l'apertura della cartella propria del centro per la PMA e l'eventuale invio a valutazione psicologica.

5.2.2.4 INTERVENTO PSICOLOGICO

Dal punto di vista psicologico, il processo decisionale relativo ad eventuale percorso di preservazione della fertilità in fase critica post-diagnosi si accompagna a distress e comporta elevato carico emotivo. Ciò è da ricondursi a situazione complessa in cui è richiesto all'individuo che il processo di rielaborazione dell'evento malattia ed il suo rapido orientarsi alle cure si accompagnino, in tempi stretti ed in modo potenzialmente dissonante, ad una riflessione su tematiche esistenziali di progettualità di vita a lungo termine, che riguardino la vita riproduttiva ed un possibile futuro progetto familiare. Nelle Linee Guida AIOM⁶ sulla preservazione della fertilità nei pazienti oncologici si sottolinea come uno dei temi chiave da considerare come possibile fattore ostacolante il processo decisionale riguardi il "dilemma della scelta tra un trattamento e l'altro". Ciò risulta particolarmente rilevante per i pazienti adolescenti e giovani adulti che, in modo compatibile con la fase di vita, potrebbero sperimentare maggiore difficoltà nell'operare una riflessione circa gli obiettivi della propria futura vita generativa.

Target e obiettivi: L'invio alla consulenza psicologica riguarda pazienti con nuova diagnosi oncologica o in altra condizione medica cui si associ, per esito dei trattamenti o per esito secondario della malattia stessa, un rischio di riduzione della fertilità. La consulenza ha l'obiettivo di supportare la persona nel processo decisionale⁷.

Criteri selettivi per l'invio: Pazienti con diagnosi organica e in età fertile che mostrino incertezza rispetto agli obiettivi della propria futura vita generativa. Criterio specifico di invio alla consulenza psicologica riguarda una manifesta indecisione della persona sulla decisione da prendere circa la proposta di preservazione della fertilità, con attenzione particolare alla fascia di età adolescenziale e dei giovani adulti⁸.

⁶ AIOM, Linea guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, Ediz. 2021 (aggiornamento 2022)

⁷ Logan S., Anazodo A., The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients – Acta Obstet Gynecol Scand. 2019; 98:583-597

⁸ Stanek et al, Study protocol for fertility preservation discussions and decisions: a Family-centered psychoeducational intervention for



Criteri di esclusione: Ogni altra situazione relativa a percorso di preservazione della fertilità non relativa alle condizioni mediche accertate non rientra nel presente PDTA e, qualora il cittadino volesse approfondire tematiche psicologiche relative alla preservazione della fertilità, potrà accedere alle sedi ambulatoriali dell'UO di Psicologia territorialmente competenti per residenza, seguendo i normali percorsi previsti dai LEA.

Modalità di esecuzione della consulenza: L'intervento psicologico avverrà secondo le modalità e procedure di collaborazione attive tra le UUOO negli Ospedali di Trento e Rovereto, su invio medico ed in integrazione con l'equipe multidisciplinare che ha in carico la persona con diagnosi organica. Avrà forma di consulenza puntuale e tempestiva rivolta al singolo, alla coppia o al nucleo familiare più ampio nel caso di persona in età adolescenziale, con obiettivi di supporto al processo decisionale in fase critica⁹.

5.2.2.5 TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ PER LA DONNA

Le tecniche di preservazione della fertilità per la donna sono:

- Crioconservazione di ovociti dopo stimolazione ovarica ormonale controllata e prelievo ecoguidato trans vaginale degli ovociti;
- Criopreservazione di tessuto ovarico dopo prelievo chirurgico;
- Terapia medica che induce un riposo funzionale dell'ovaio;
- Combinazione delle procedure.

CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI

I medici e gli infermieri del Centro PMA di Arco:

a)forniscono informazioni su:

- possibilità, modalità, rischi, prognosi, percorso della tecnica,
- terapie necessarie per la stimolazione ovarica, l'intervento di "pick-up" e la successiva crioconservazione degli ovociti,
- utilizzo futuro dei gameti crioconservati ed i relativi risultati in termini di gravidanze
- normativa attuale per poter accedere successivamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

b)raccogliono il consenso al prelievo e alla crioconservazione degli ovociti;

c)organizzano/ eseguono:

- la consulenza con lo specialista inviante al fine di concordare i tempi per l'inizio della procedura di criopreservazione,
- i prelievi per l'esecuzione dei test obbligatori prima della procedura di crioconservazione,
- i monitoraggi clinico-ormonali-ecografici,
- la visita anestesiológica,
- il prelievo degli ovociti

d)redigono la consulenza in SIO e aprono la specifica cartella PMA.

La tecnica di crioconservazione viene suddivisa in due fasi principali:



- stimolazione ovarica e pick-up,
- crioconservazione degli ovociti e condotta futura.

Stimolazione ovarica e pick-up

Per ottenere più di un ovocita per ciclo, le ovaie devono essere sottoposte a iperstimolazione controllata mediante somministrazione giornaliera di ormoni per iniezione sottocutanea in modo da far maturare più follicoli. Nel caso di tumori estrogeno-responsivi possono essere utilizzati farmaci che mantengano i livelli ematici di estrogeni più bassi durante la stimolazione.

Con i trattamenti convenzionali, la stimolazione ovarica comincia solitamente il 3° giorno dall'inizio della mestruazione; in casi particolari, quando il tempo a disposizione prima dell'inizio della terapia gonadotropica è breve, l'inizio della stimolazione può anche essere differito nei casi in cui il tempo ragionevolmente a disposizione è limitato.

La crescita dei follicoli viene controllata attraverso esami ecografici e dosaggi ormonali ematici con mediamente 3 accessi mattutini al Centro PMA di Arco.

Dopo circa 10 -12 giorni di stimolazione ovarica si giunge normalmente alla maturazione follicolare e si procede al "pick up" ovvero prelievo ovocitario per via transvaginale, sotto controllo ecografico. Tale procedura viene eseguita in sedazione profonda/anestesia generale in regime ambulatoriale presso il Centro PMA di Arco. La paziente di norma può lasciare il pomeriggio l'ospedale e può poi iniziare il suo percorso terapeutico programmato. Questa procedura può prevedere la compartecipazione al pagamento da parte dell'utente (ticket) qualora l'esenzione per la patologia non la comprenda.

Crioconservazione degli ovociti e condotta futura

Gli ovociti prelevati vengono controllati e tutti quelli ritenuti idonei (metafase II) saranno crioconservati con la tecnica della crioconservazione veloce (Vitrificazione). Se il recupero è quantitativamente limitato e la terapia successivamente prevista ulteriormente posticipabile la ripetizione del ciclo di stimolazione è possibile.

Il Centro Provinciale per la PMA provvede alla crioconservazione ovocitaria fino a:

- compimento dei 50 anni della persona (Legge 40/2004);
- richiesta della persona, prima del compimento di 50 anni
- morte della persona.

La crioconservazione nei casi di medical freezing è gratuita. La paziente deve segnalare al Centro Provinciale per la PMA eventuali cambi di residenza.

Lo scongelamento e l'utilizzo degli ovociti viene opportunamente concordato con la persona / coppia previo consulenza del medico specialista della patologia di base ed il medico del Centro PMA.

CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

La crioconservazione di tessuto ovarico è l'unica strategia di crioconservazione applicabile nelle pazienti prepuberi; va proposta anche alle donne adulte giovani che non possono effettuare la crioconservazione degli ovociti perché non può essere posticipato l'inizio della terapia gonadotropica.

La crioconservazione di tessuto ovarico non richiede stimolazione ovarica, prevede un intervento



laparoscopico di biopsia di corticale ovarica/ovariectomia. Sono necessari due consensi: un consenso per il congelamento del tessuto ovarico e uno per l'effettuazione dell'intervento chirurgico in laparoscopia; quest'ultimo va raccolto dalla struttura dove viene eseguito l'intervento. L'intervento chirurgico in laparoscopia viene eseguito in anestesia generale.

I medici del Centro PMA

a) forniscono informazioni riguarda a:

- tecnica di crioconservazione di tessuto ovarico. I frammenti di tessuto ovarico vengono asportati laparoscopicamente con relativi rischi legati alla tecnica laparoscopica per il prelievo di tessuto ovarico ed il reimpianto di tessuto ovarico con modalità e tempistica del percorso
- loro reimpianto orto o eterotopico dopo guarigione della paziente
- possibilità e modalità di esecuzione del percorso
- modalità di utilizzo (reimpianto) futuro dei frammenti di corteccia ovarica congelati e la prognosi di ripresa funzionale ai fini di una gravidanza
- normativa attuale per poter accedere eventualmente successivamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita

b) raccolgono il consenso alla crioconservazione del tessuto ovarico; il consenso al prelievo del tessuto con intervento in laparoscopia viene raccolto dalla struttura dove viene eseguito l'intervento

c) organizzano/eseguono:

- il consulto tra lo specialista inviante ed i biologi del Centro PMA al fine di concordare i tempi per l'intervento e la gestione del pezzo operatorio (istologia – trasporto – congelamento)
- i prelievi per l'esecuzione dei test infettivologici obbligatori

d)redigono la consulenza in SIO e aprono la cartella PMA specifica.

TERAPIA MEDICA: "INDUZIONE DEL RIPOSO OVARICO FUNZIONALE"

La soppressione ovarica temporanea con la somministrazione di analoghi e antagonisti del GnRH (LHRH) può essere proposta nei casi in cui le tecniche di crioconservazione non siano applicabili o in combinazione alle tecniche di crioconservazione per preservare la funzionalità ovarica. 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.

I medici del Centro Provinciale per la PMA provvedono ad informare su:

- l'induzione di un riposo ovarico funzionale tramite blocco farmacologico dell'asse ipotalamo – ipofisario prima e durante la chemioterapia con GNRH (LHRH) – analoghi in aggiunta alla crioconservazione di ovociti / tessuto ovarico o in alternativa ad essa in caso che tale tecnica non sia considerata adeguata o applicabile;
- la sicurezza della somministrazione di GNRH (LHRH) – analoghi concomitante alla chemioterapia;
- la erogazione diretta di tali farmaci nell'ambito del percorso di preservazione della fertilità dalle farmacie APSS;
- sulle modalità di somministrazione del farmaco.



5.2.3 PERCORSO PER LA PERSONA DI GENERE MASCHILE

5.2.3.1 POPOLAZIONE TARGET MASCHILE

Tabella 2 Popolazione target genere maschile

CONDIZIONE CLINICA	GENERE MASCHILE
Patologia oncologica	Il servizio di crioconservazione di gameti maschili viene offerto principalmente a tutti i pazienti che affrontano terapie lesive della loro fertilità. Lo sviluppo farmacologico impone un'attenta vigilanza anche su terapie diverse da quelle oncologiche. Spetta al medico specialista curante l'individuazione della persona al quale proporre la crioconservazione. Nell'individuazione della persona bisogna considerare i seguenti fattori: <ul style="list-style-type: none">• età (orientativamente non oltre 55 anni);• situazione familiare;• prognosi;• situazione clinica. Nel genere maschile risulta più difficile, tenendo conto della fertilità fisiologicamente più lunga, definire i criteri di popolazione target. Il medico curante, pertanto, dopo aver valutato attentamente la situazione personale, quella familiare, l'età, la prognosi e la situazione clinica informa il paziente della possibilità di crioconservare il liquido seminale, dopo la diagnosi e prima dell'inizio della terapia o dell'intervento che influisce negativamente sulla fertilità per consentire, qualora il paziente lo desiderasse, la raccolta del liquido seminale per la crioconservazione
Patologia urologica	
Patologia genetica	
Altro	Indicazione medica a terapie che compromettono in maniera decisiva la fertilità

5.2.3.2 ATTIVAZIONE DEL PERCORSO MASCHILE

Nel caso che la persona di sesso maschile che rientra nella "popolazione target" esprima l'interesse di preservare la fertilità, il medico specialista curante e/o case manager o la persona stessa contatta il Laboratorio del Centro di PMA Ospedale di Arco telefonando al 0464 582564 dal lunedì – sabato 8.00-16.00 (figura 3) per:

- 1) fissare un appuntamento per un colloquio e la raccolta del liquido seminale presso il Centro di PMA di Arco. In situazione di urgenza, l'appuntamento per la consulenza e la raccolta del liquido seminale è garantito entro 48 ore. Il personale del Centro di PMA fornisce le informazioni necessarie per la raccolta del liquido seminale (possibilmente osservare un periodo di astinenza dai rapporti sessuali di 3-5 giorni prima della raccolta).
- 2) organizzare il prelievo venoso per le indagini di laboratorio infettivologiche necessarie per la crioconservazione (HBsAg, HBcAb, HCVAb, LUE-TPHA, anticorpi anti-HIV) qualora non siano già state eseguite nei 90 giorni precedenti. Per i casi urgenti, il prelievo viene eseguito direttamente presso il Centro PMA di Arco.

Laboratorio Centro di PMA Arco
Tel: 0464 582 564
Lunedì – Sabato 8.00-16.00

Figura 2 Centro provinciale PMA Arco - Laboratorio telefono e orari



Il case-manager, o il medico o l'infermiere incaricato apre una consulenza specialistica in SIO – UO Ginecologia ed Ostetricia – Ospedale di Arco e consegna il materiale informativo alla persona. Nel caso in cui la persona appartenente al gruppo target preferisca “per il momento” non intraprendere il percorso di preservazione della fertilità va ugualmente consegnato il materiale informativo e fornite le informazioni per attivare il percorso qualora cambiasse decisione.

Si consiglia di documentare l'offerta di un colloquio sulla preservazione della fertilità nei documenti clinici e la volontà espressa dalla persona.

Ogni UO / Servizio monitora la numerosità dei pazienti target in carico all'UO/Servizio, di quelli a cui è stato proposto il percorso Preservazione della fertilità e di quelli segnalati al Centro PMA di Arco.

5.2.3.3 CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

Il colloquio (consulenza) sulla preservazione della fertilità permette l'ingresso al percorso, si svolge di norma presso il Centro PMA, o per situazioni particolari, anche in sede diversa o in modalità da remoto, purché eseguito da un medico con comprovata esperienza nella gestione delle patologie maschili. Nella consulenza il medico della PMA:

- illustra il contesto della preservazione della fertilità e le future possibilità di ripristino della spermatogenesi e/o l'impiego del campione crioconservato nelle tecniche di procreazione medicalmente assistita;
- propone il supporto dello psicologo (in analogia al percorso femminile);
- verifica la situazione sierologica del paziente;
- documenta l'esecuzione della consulenza nei gestionali informativi aziendali (in SIO e nel programma informatico del Centro per la PMA);
- raccoglie il consenso scritto alla crioconservazione (nel caso di minorenni fa firmare anche il genitore);
- informa sulla modalità di raccolta del liquido seminale, sull'esito (l'esito viene comunicato al paziente telefonicamente a distanza di qualche ora). Talvolta può essere necessario ripetere la raccolta del liquido seminale. Informa il paziente che dopo la raccolta può lasciare l'ospedale di Arco.

5.2.3.4 TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

CRIOCONSERVAZIONE DEL LIQUIDO SEMINALE

La crioconservazione degli spermatozoi rappresenta una strategia efficace che va offerta a tutte le persone post-puberi giovani ed adulti.

Solitamente il giorno in cui il paziente effettua il colloquio clinico con i medici del Centro di PMA, viene effettuato la raccolta del campione di liquido seminale mediante masturbazione.

Il campione di liquido seminale raccolto viene, quindi, esaminato presso il laboratorio del Centro di PMA per valutarne le caratteristiche (numero, motilità, morfologia e vitalità degli spermatozoi) e, se adeguato, viene successivamente addizionato il crioprotettore in modo da ridurre i danni cellulari da congelamento a carico dei gameti.

Il campione viene quindi suddiviso in appositi contenitori etichettati in modo univoco, sigillati ed immersi in azoto liquido.



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

**PERCORSO PREVENTIVO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
ASSISTENZIALE PER LA PRESERVAZIONE DELLA
FERTILITÀ**

Revisione 00

25 novembre 2024

Pagina 18 di 31

Solo in casi particolari, nei pazienti azoospermici, potrà essere proposto la crioconservazione di spermatozoi ottenuti da prelievo chirurgico testicolare (TESE/microTESE).

Al termine delle cure oncologiche, nel caso in cui si sia effettivamente realizzato un danno riproduttivo, il materiale crioconservato costituisce una riserva da utilizzare per ottenere una gravidanza con l'aiuto di tecniche di procreazione medicalmente assistita.

A distanza di 5 anni, il Centro PMA si fa carico di inviare al paziente, 6 mesi prima della scadenza del deposito di crioconservazione, una comunicazione specifica per verificarne la volontà al proseguimento della crioconservazione.

In caso di guarigione documentata, e a seguito del riscontro di una sufficiente ripresa della spermatogenesi effettuata attraverso uno spermioγραμμα di controllo, il Centro di PMA propone al paziente l'interruzione della crioconservazione se, in questo caso, il paziente ritiene di continuare la crioconservazione, dovrà contribuire con il pagamento di una tariffa annuale di € 100,00 come previsto dalla normativa provinciale vigente. Nel caso, invece, di insufficiente ripresa della spermatogenesi è garantita la giacenza in esenzione del materiale crioconservato fino al compimento del 55esimo anno.



5.2.4 PERCORSO PER LA PERSONA DI ETÀ < 18 ANNI

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti oncologici in età pediatrica e adolescenziale supera l'80%. Tuttavia una consistente percentuale di pazienti sopravvissuti, soprattutto nella popolazione femminile, presentano una compromissione della propria funzione riproduttiva a causa dei trattamenti oncologici. Questo è stato dimostrato essere causa di forte distress sia tra i pazienti che tra i loro familiari. Tutti i giovani pazienti oncologici nonché le loro famiglie hanno il diritto di essere informati del rischio di infertilità in relazione al tipo di trattamento previsto. Per poter offrire un counseling adeguato si rende necessaria una stretta collaborazione tra medico oncologo, chirurgo, radioterapista e medico della riproduzione.

Esistono anche alcune patologie non oncologiche che espongono i giovani pazienti ad un potenziale rischio di compromissione futura della propria funzione riproduttiva, a causa della patologia e/o delle terapie necessarie al suo trattamento. Anche in questo gruppo di pazienti è importante offrire un colloquio sulle possibili strategie di preservazione della fertilità.

Il percorso di preservazione della fertilità per paziente di età < 18 anni, di norma, viene attivato da specialisti di strutture APSS.

5.2.4.1 POPOLAZIONE <18 ANNI TARGET

Tabella 3 Popolazione con età <18 anni target genere femminile e maschile

Condizione clinica	Paziente età <18 anni preso in carico e gestito da specialisti di APSS	
PATOLOGIA NON ONCOLOGICA	Patologie Autoimmune	LES, Malattia di Bechet, altre
	Patologie Ematologiche candidate a trapianto	Beta-talassemia major, Anemia di Fanconi, Anemia falciforme, etc
	Condizioni ad alto rischio di insufficienza gonadica precoce	Torsione ovarica/testicolare, Tumori ovarici benigni
PATOLOGIE GENETICHE		Sindrome di Turner, Sindrome di Klinefelter, Sindrome dell'X-fragile, Galattosemia
PATOLOGIA ONCOLOGICA	Buona prognosi in termini di sopravvivenza	Tumori maligni

All'interno della popolazione pediatrica/adolescenziale, al termine dell'iter diagnostico il minore viene spesso inviato per il proseguo delle cure al Centro di riferimento nazionale a seconda della specifica patologia e pertanto il percorso di preservazione della fertilità può essere affidato ai medici specialisti in PMA delle diverse sedi.

5.2.4.2 ATTIVAZIONE DEL PERCORSO

Quando il medico specialista curante individua un minore che rientra nella popolazione target ha l'obbligo di informare il giovane e la sua famiglia del rischio potenziale di danno gonadico e può proporre una consulenza con il medico del Centro di PMA dell'Ospedale di Arco.

Nel caso in cui, il minore e/o la famiglia esprimano la volontà di iniziare un percorso di



preservazione della fertilità, lo specialista curante contatta lo specialista dell'equipe del Centro di PMA al numero 0464 582631 - 7 giorni su 7 – 8.00 - 16.00 per la discussione clinica del caso con particolare attenzione al programma terapeutico previsto e conseguente rischio di gonadotossicità ad esso correlato, prognosi del paziente e tempo a disposizione prima dell'avvio delle cure.

Nel corso del consulto specialistico viene programmata la visita di consulenza sulla PF presso il Centro PMA. L'equipe medica del Centro PMA garantisce l'espletamento della consulenza entro 48 ore e, in caso di necessità, si rende disponibile anche per colloqui in telemedicina.

Nel caso in cui il minore/genitori appartenente al gruppo target decida "per il momento" di non intraprendere il percorso di preservazione della fertilità va ugualmente consegnato il materiale informativo e fornite le informazioni per attivare il percorso qualora cambiasse decisione.

Si consiglia di riportare in cartella/documentazione clinica la proposta di ingresso al percorso e la volontà espressa dal minore/genitori.

5.2.4.3 CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

Il colloquio con il minore si svolge in presenza anche dei genitori o del tutore. È compito dello specialista del centro PMA inquadrare dal punto di vista clinico-diagnostico la strategia migliore per preservare la fertilità. Essa dipende fondamentalmente dalla situazione pre o postpuberale ed è correlata alla patologia di base rispettivamente la terapia prevista.

Le tecniche di preservazione della fertilità per il minore pre-pubere offerte in APSS sono:

- Criopreservazione di tessuto ovarico;
- Ovaropessi.

Le tecniche di preservazione della fertilità per il minore post-pubere sono quelle indicate per la persona adulta.

Nella consulenza per la PF viene proposto un supporto psicologico. Per l'attivazione della consulenza psicologica si rimanda a quanto scritto nel paragrafo 5.2.2.4.

Minore in stadio pre-pubere

Terapie ad elevato rischio di gonadotossicità:

La criopreservazione di tessuto ovarico (genere femminile): è l'unica strategia di crioconservazione applicabile nelle pazienti prepuberi.

Terapie a basso rischio di gonadotossicità

Non è indicata la criopreservazione di tessuto.

Radioterapia pelvica

In caso di radioterapia pelvica può essere proposta la ovaropessi anche se la sua efficacia in termini di preservazione della fertilità è controversa.

Minore in stadio post-pubere

Per la popolazione femminile e maschile in età post-pubere si rimanda quanto indicato nel percorso per la popolazione adulta.



5.2.4.4 TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ PER MINORE PREPUBERE

PRELIEVO DI TESSUTO OVARICO E SUCCESSIVA CRIOCONSERVAZIONE

La paziente candidata al prelievo di tessuto ovarico viene segnalata all'U.O. di Chirurgia pediatrica dell'Ospedale di Trento per programmare l'intervento chirurgico in laparoscopia. Se la paziente ha in programma un'altro intervento chirurgico in anestesia generale, il prelievo tissutale potrà essere eseguito contestualmente. La data dell'intervento va concordata tra chirurgo pediatrico e biologo del Centro PMA al fine di poter organizzare il trasporto del tessuto prelevato.

5.2.5 CONSULENZE SUCCESSIVE

Completati i trattamenti per la patologia (oncologica, genetica, autoimmune, endocrina, chirurgica, ematologica) i medici del Centro PMA sono a disposizione per i colloqui successivi in tema di fertilità e di pianificazione familiare (incluso l'eventuale futuro utilizzo del materiale crioconservato).

Nel caso di persona di sesso femminile viene valutato l'assetto ormonale e, in caso di amenorrea potrà essere impostata una terapia ormonale sostitutiva; questo al fine di garantire la funzione viscerale dell'utero per una futura gravidanza e prevenire gli altri effetti negativi sistemici dell'ipoestrogenismo prolungato.

La persona, quando desidera e qualora le condizioni cliniche lo consentano, potrà ricorrere alle tecniche di fecondazione assistita regolamentate e autorizzate dalla normativa vigente utilizzando il materiale biologico (tessuto ovarico, ovociti, spermatozoi) precedentemente prelevato e crioconservato presso la banca del Centro Provinciale di PMA di Arco.



5.3 PERCORSO SOCIAL FREEZING

Il social freezing è una forma preventiva di tutela della fertilità femminile rispetto a un'eventuale futura difficoltà procreativa che prevede di accedere a tecniche di crioconservazione ovocitaria in assenza di indicazione medica.

Il concetto parte dal fatto che la fertilità umana, ed in particolare quella femminile, è molto dipendente dall'età e diminuisce notevolmente con il passare degli anni. L'aumento dell'infertilità, che si osserva in tutti i paesi industrializzati, è principalmente dovuto al fatto che tante donne posticipano il loro progetto di maternità, spesso sottovalutando il rischio di infertilità legato all'età.

Gli ovociti infatti diventano con il tempo sempre meno idonei alla fecondazione, ecco perché il prelievo preventivo di ovociti dall'ovaio in giovane età e la loro crioconservazione può arrestare il processo del loro invecchiamento e quindi creare una riserva di fertilità, nel caso in cui una donna volesse posticipare la propria maternità.

E' tuttavia necessario sottolineare come tale procedura non sia attualmente in grado di garantire una gravidanza futura, presentando un tasso di successo (pregnancy rate) variabile a seconda dell'età della donna al momento della crioconservazione e del numero di ovociti cripreservati.

La probabilità statistica di una gravidanza da ovociti crioconservati è più alta quando gli ovociti sono stati prelevati tra i 20 ed i 30 anni. Orientativamente si calcola che 20 ovociti di buona qualità corrispondano ad una probabilità del 90 % di una futura gravidanza. Purtroppo dopo i 30 anni cala notevolmente il numero degli ovociti geneticamente stabili ed idonei per una gravidanza.

Altri aspetti da considerare quando si decide di procrastinare la gravidanza sono gli aumentati rischi ostetrici di una gravidanza ottenuta oltre i 40 anni e l'importanza di un adeguato viscere uterino al momento del concepimento. L'utero infatti, con un'incidenza che aumenta con l'aumentare dell'età, può sviluppare patologie benigne come per esempio adenomiosi e fibromatosi che potrebbero ostacolare il progetto riproduttivo.

Alla luce di queste considerazioni, la crioconservazione degli ovociti non è raccomandabile come metodica di programmazione familiare, ma può certamente rappresentare una chance per poter realizzare una maternità posticipata con i propri gameti (ovociti).

In applicazione alla Deliberazione della Giunta Provinciale n. 427 del 16 marzo 2018, il Centro Provinciale per la PMA con sede ad Arco, offre questo servizio alle donne di età inferiore ai 38 anni, in assenza di controindicazioni a future gravidanze. Il percorso di social freezing prevede un costo per la paziente come indicato dalla normativa provinciale vigente.

La possibilità di avvio di un percorso di social freezing presso il Centro Provinciale per la PMA è attualmente vincolato alla disponibilità di risorse, in relazione alla capacità dell'equipe medico-biologo di garantire il numero di prestazioni mensili complessive che riguardano in primis le persone candidate a medical freezing e le coppie infertili.

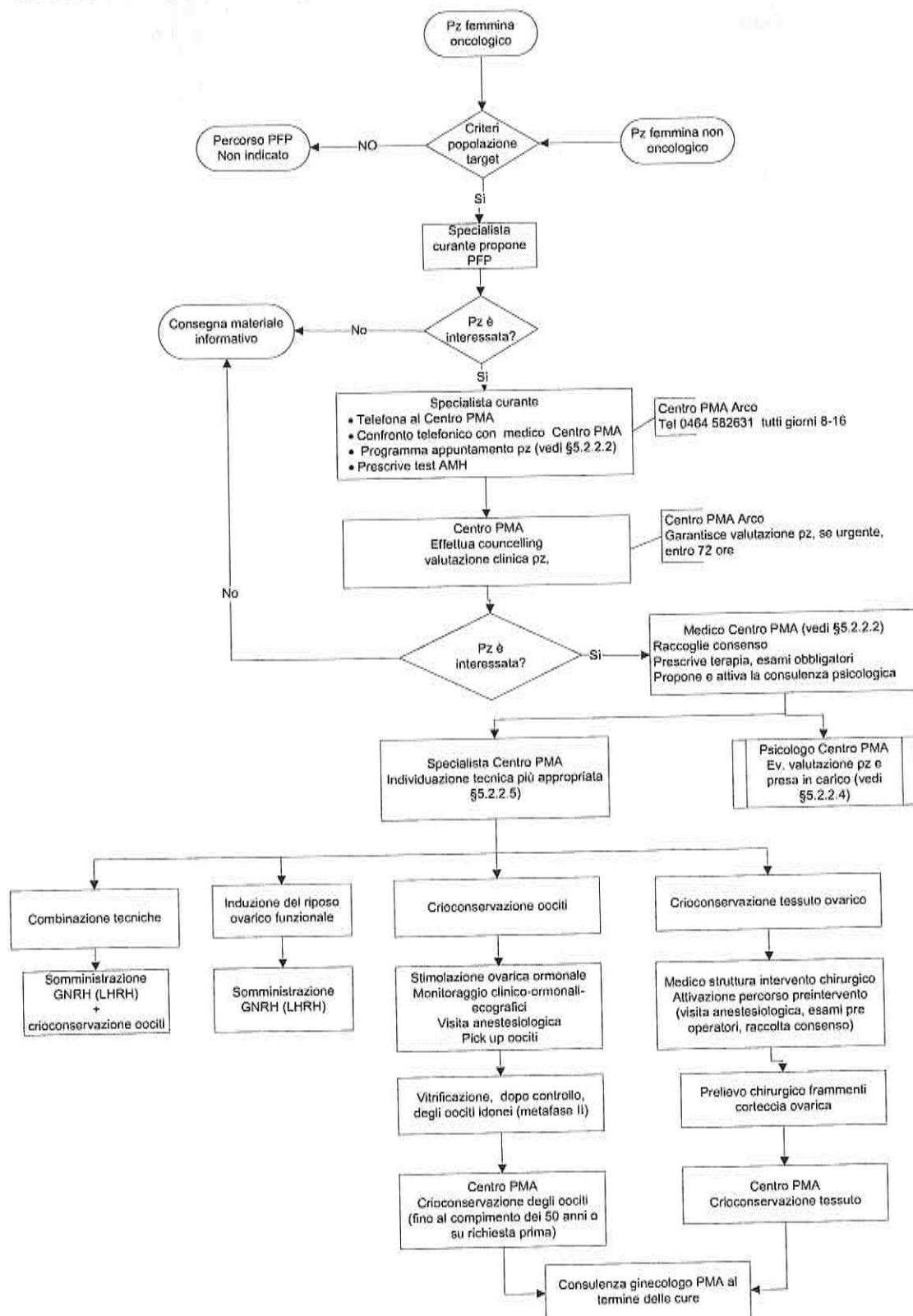
Attualmente, la partecipazione economica è di circa € 2.000/2.500 che corrisponde alla somma delle tariffe previste per le singole prestazioni e al costo dei farmaci a questo importo va aggiunta la tariffa prevista per la crioconservazione (€ 100/anno).

L'utilizzo degli ovociti per tecniche di fecondazione in vitro, è possibile presso una struttura pubblica, come quella di Arco, fino all'età di 46 anni, secondo la normativa nazionale vigente.



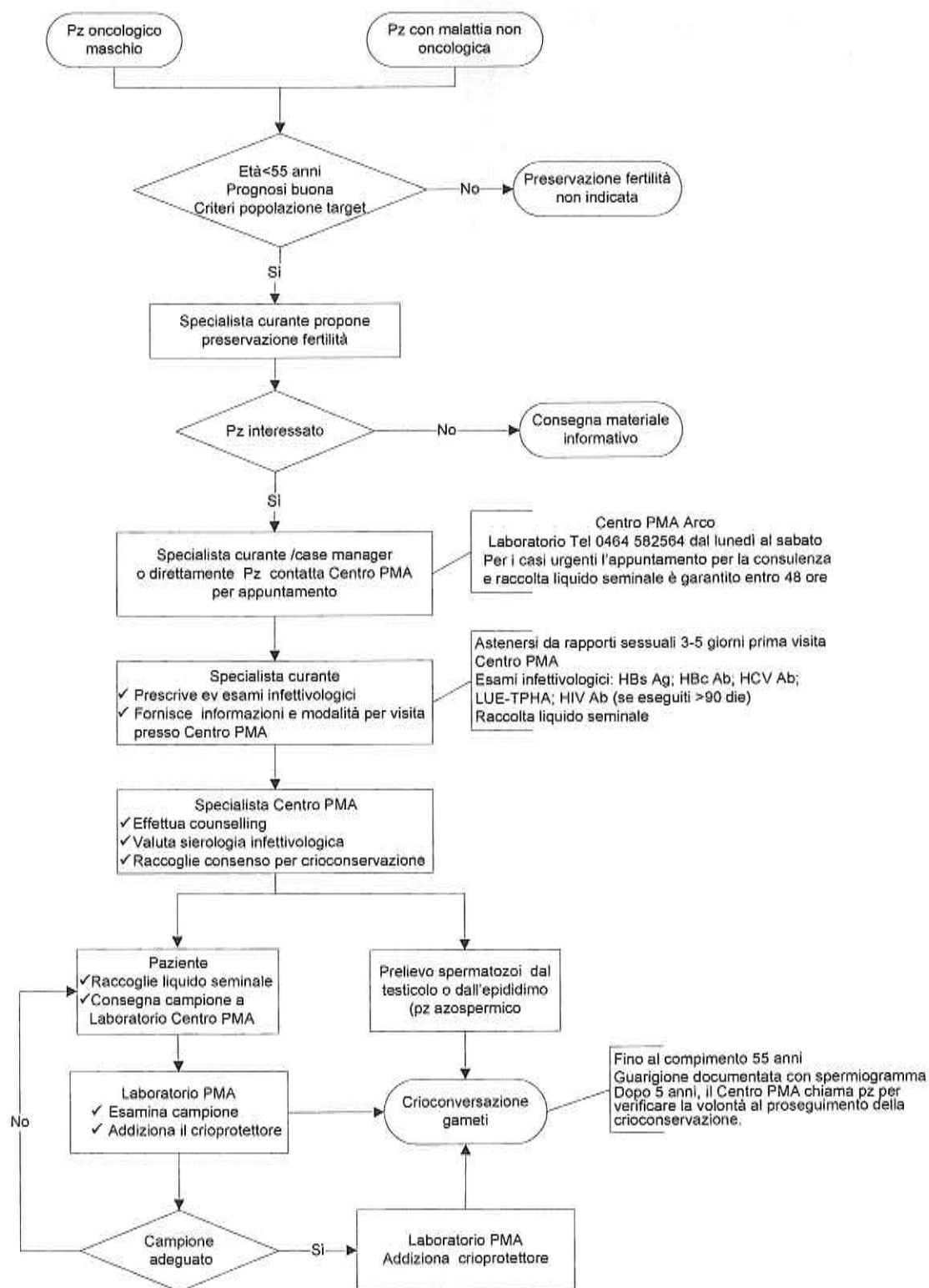
6. DIAGRAMMA DI FLUSSO

Percorso della persona di genere femminile



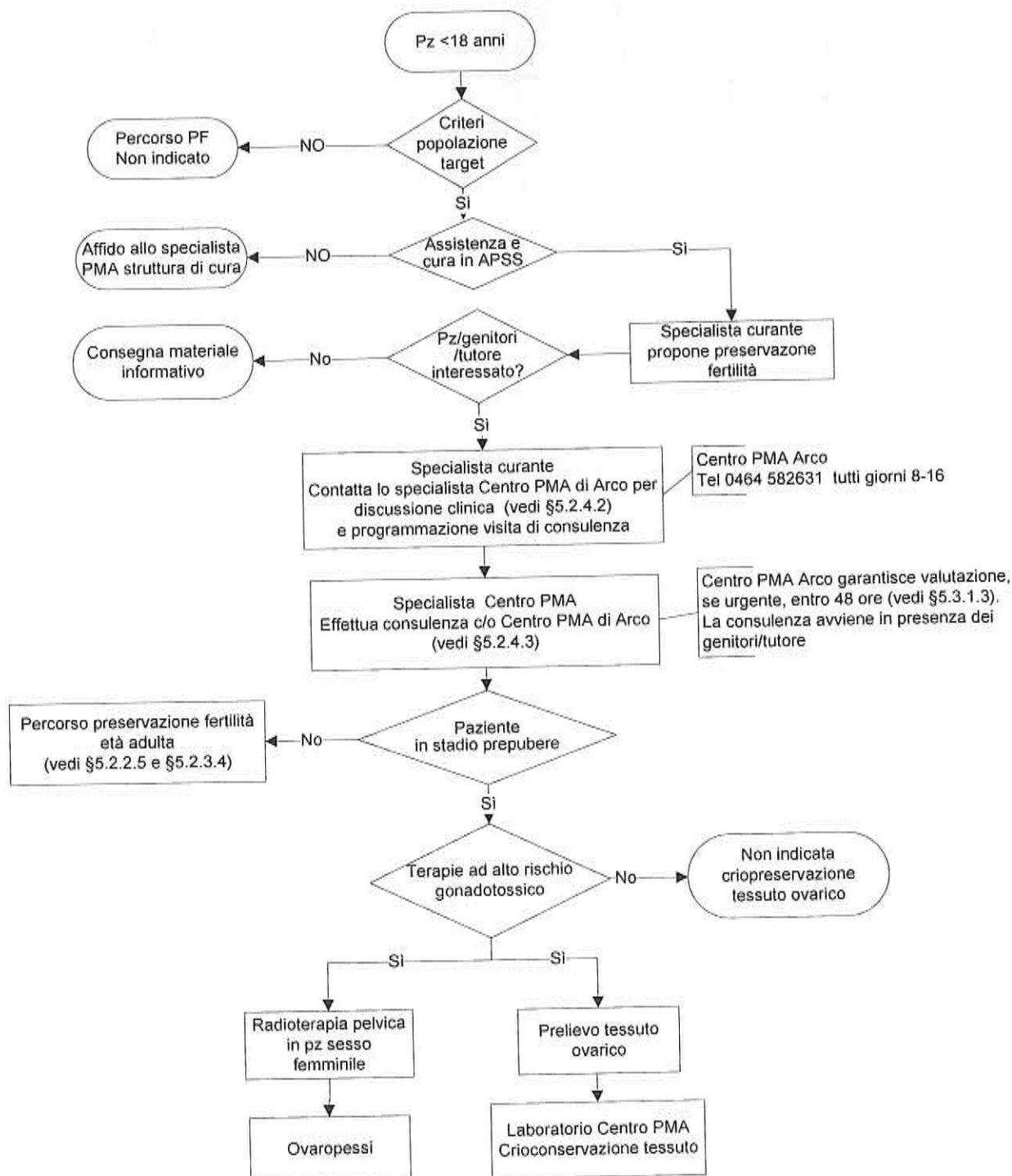


Percorso della persona di genere maschile



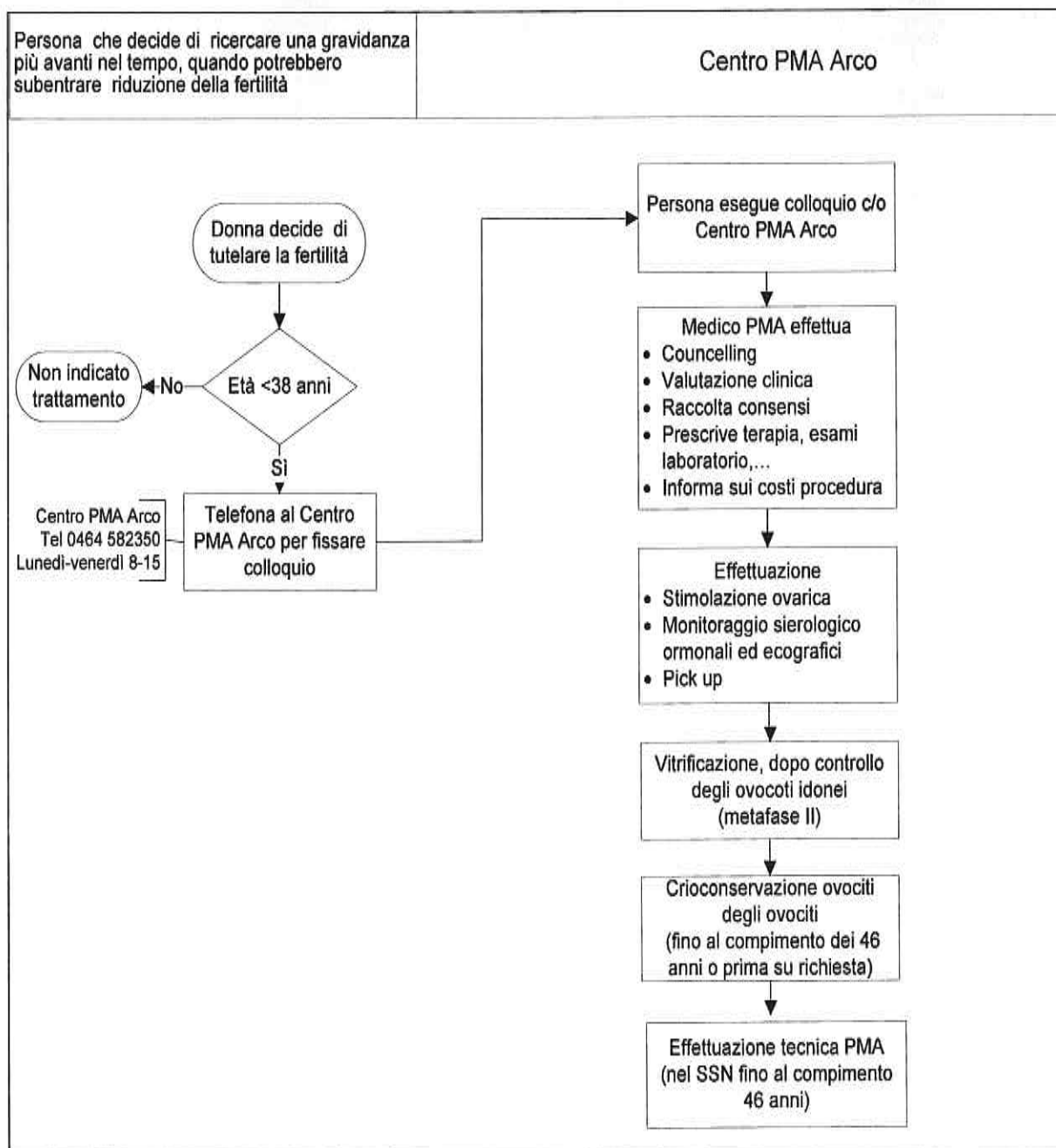


Percorso della persona di età <18 anni





Percorso Social freezing





7. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

- Nota informativa a tutti i destinatari del Percorso;
- Comunicato in Fast News di APSS;
- Presentazione del documento ai professionisti coinvolti nel percorso;
- Pubblicazione del documento nell'apposita sezione del portale intranet di APSS.

8. MONITORAGGIO

Per monitorare l'applicazione e l'efficacia del percorso di preservazione della fertilità sono stati individuati gli indicatori di seguito riportati:

Percentuale di persone con patologia neoplastica e i criteri di popolazione target a cui lo specialista curante ha proposto il percorso di preservazione della fertilità sul totale popolazione target nel periodo di riferimento (standard $\geq 90\%$ per le patologie oncologiche).

Per i primi periodi di applicazione del percorso, fino a informatizzazione del dato, i dati necessari per il calcolo di questo indicatore verranno raccolti manualmente pertanto ogni UO/Servizio registra il numero delle persone target in carico all'UO/Servizio, il numero di persone con i criteri di popolazione target a cui è stato proposto il percorso preservazione fertilità e il numero di quelli segnalati al Centro PMA di Arco. Tali dati andranno comunicati ogni quattro mesi al Servizio Governance clinica per l'attività di monitoraggio.

Indicatori di processo:

- Numero complessivo di colloqui preservazione della fertilità eseguiti c/o Centro di PMA nell'anno di riferimento (Fonte dati: Gestionale PMA) sul totale persone segnalate come da percorso al Centro PMA dalle UU.OO./Servizi nel periodo di riferimento. Standard $> 90\%$
- Numero di procedure di crioconservazione per pazienti target nell'anno di riferimento (Fonte dati: Gestionale PMA) di:
 - Liquido seminale
 - Ovociti
 - Tessuto Ovarico

Indicatori di esito:

- Numero di procedure di PMA eseguite con materiale precedentemente crioconservato ed esito delle stesse (gravidanza o fallimento) (Fonte dati: Gestionale PMA) nell'anno di riferimento.

9. ALLEGATI

Allegato 1: Consenso Medical Freezing

Allegato 2a: Consenso alla crioconservazione di gameti maschili

Allegato 2b: Consenso alla crioconservazione di gameti maschili in pazienti con esenzione

Allegato 2c: Consenso alla crioconservazione di tessuto ovarico

Allegato 3: Materiale informativo disponibile sulla pagina del Centro PMA di www.apss.it

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PERCORSO PREVENTIVO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ	
		Revisione 00
		25 novembre 2024
		Pagina 28 di 31

10.DESTINATARI

Personale medico e delle professioni sanitarie delle UU.OO. delle strutture ospedaliere del SOP, dei Dipartimenti e dei Dipartimenti transmurali afferenti al SOP e Dipartimenti del territorio. In particolare:

- Dipartimento transmurale Ostetrico-ginecologico (UO Ginecologia e ostetrica, PMA Ospedale di Arco;
- Dipartimento chirurgico (UOM Urologia;
- Dipartimento Medico specialistico (UUOO Radioterapia oncologica, Protonterapia, Oncologia medica, Rete clinica senologica)
- Dipartimento Medico
- Dipartimento Pediatrico (UUOO Pediatria, Chirurgia pediatrica)
- Dipartimento Laboratori (UOM Patologia clinica Laboratorio, Genetica)
- Dipartimento Prevenzione
- UO Psicologia;
- Dipartimento Radiologie
- Direttore Servizio Ospedaliero Provinciale
- Direttore Direzione Professioni Sanitarie del SOP
- Direttore Dipartimento Prevenzione
- Direttore Direzione Professioni sanitarie - Dipartimento Prevenzione
- Direttori Distretti

Per conoscenza

- Direttore Generale
- Direttore Amministrativo
- Direttore Sanitario
- Direttore Integrazione socio sanitaria

11.RIFERIMENTI

- Istat "Natalità e fecondità della popolazione residente - anno 2022" <https://www.istat.it/wp-content/uploads/2023/10/Report-natalita-26-ottobre-2023.pdf> (istat.it)
- <https://www.iss.it/fertilita#:~:text=In%20Italia%20il%20tasso%20di,del%20nostro%20sistema%20di%20Welfare>
- Ministero della Salute Progetto CCM "Studio Nazionale Fertilità" – 2018 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2823_allegato.pdf
- Legge 40, 2004 Norme in materia di procreazione medicalmente assistita. (GU n.45 del 24-02-2004)
- Decreto legislativo 30 maggio 2012 , n. 85 Modifiche ed integrazioni al decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. (12G0104). G.U. Serie Generale , n. 147 del 26 giugno 2012



- Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma I, 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 di 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", Rep. atti n.27/CSR del 21 febbraio 2019
- Deliberazione della Giunta provinciale PAT n.427 del 16 marzo 2018 "Aggiornamento della disciplina della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) e disposizioni in materia di prevenzione"
- APSS "PDTA Provinciale: "Preservazione della fertilità femminile nelle pazienti affette da tumore mammario" ID 114006374 – 2020
- Ministero della Salute Decreto 20 marzo 2024 Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita - Gazzetta Ufficiale -Serie Generale n. 107 del 9 maggio 2024".
- Deliberazione Giunta Provinciale n. 1483 del 20 settembre 2024 "Estensione dell'offerta gratuita della vaccinazione anti Papilloma Virus Umano (HPV) alla popolazione femminile di età compresa tra 16 e 40 anni e maschile di età compresa tra 16 e 30 anni: aggiornamento del calendario vaccinale Piano provinciale di promozione delle vaccinazioni per la provincia di Trento"
- AIOM. Linee guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. Ed.2021 (Aggiornamento 10 gennaio 2022). Sistema nazionale linee guida dell'Istituto superiore di sanità
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020 Nov 14;2020.
- Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Kutluk Oktay, Brittany E. Harvey, Ann H. Partridge, Gwendolyn P. Quinn, Joyce Reinecke, Hugh S. Taylor, W. Hamish Wallace, Erica T. Wang, and Alison W. Loren. Volume 36, number 19, July 1, 2018.
- Guideline for Fertility Preservation for Patients with Cancer. Children's oncology group. January 31, 2019
- Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla salute riproduttiva dei pazienti affetti da malattie reumatologiche. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. 2023.
- Albamonte MI, Vitullo AD. Preservation of fertility in female and male prepubertal patients diagnosed with cancer. J Assist Reprod Genet. 2023 Dec;40(12):2755-2767. doi: 10.1007/s10815-023-02945-2. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37770817; PMCID: PMC10656407.
- Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N et al (2017) EULAR Recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with LES and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 76, 476-485.
- Andreoli L, Chighizola C., Iaccarino et al (2023) Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11th international conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic diseases. Autoimm Rev 22 (2023) 103259
- Brungardt JG, Burns KC, Dasgupta R. Fertility preservation in children and young adults with cancer. Curr Opin Pediatr. 2022 Feb 1;34(1):48-52. doi: 10.1097/MOP.0000000000001091. PMID: 34864744.
- Burns KC, Hoefgen H, Strine A, Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. Cancer. 2018 May 1;124(9):1867-1876. doi: 10.1002/cncr.31255. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29370455.



- Calagna G, Della Corte L, Giampaolino P, Maranto M, Perino A. Endometriosis and strategies of fertility preservation: a systematic review of the literature. -European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 254 (2020) 218–225. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.09.045. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33011504.
- Chen M., Zhang Y., Zhang F., Jiang F., Wang X., Psychological State and Decision Perceptions of Male and Female Cancer Patients on Fertility Preservation - Supportive Care in Cancer (2022) 30:5723–5728
- Gazzo I, Moffa F, Ferrero S. Fertility preservation in women with endometriosis: Oocyte cryopreservation and other techniques. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2024 Jul;95:102503. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102503. Epub 2024 May 16. PMID: 38777734.
- Henry L, Vervier J, Boucher A, Brichant G, Gaspard O, Labied S, Munaut C, Ravet S, Nisolle M. Oocyte Cryopreservation in Patients with Endometriosis: Current Knowledge and Number Needed to Treat. J Clin Med. 2022 Aug 4;11(15):4559. doi: 10.3390/jcm11154559. PMID: 35956174; PMCID: PMC9369629.
- Kim SJ, Kim SK, Lee JR, Suh CS, Kim SH. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in women with ovarian endometriosis. Reprod Biomed Online. 2020 Jun;40(6):827-834. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.01.028. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32295746.
- Koga omohiro et al(2018) Effect of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation after intravenous cyclophosphamide therapy in LES patients: a retrospective inception cohort study. Int J Rheum Dis "1; 1287-1292.
- Logan S., Anazodo A., The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients – Acta Obstet Ginecol Scand. 2019; 98:583-597
- Maebh Horan, Louise Glover, Mary Wingfield. Managing endometrioma to optimize future fertility. Int J Gynaecol Obstet. 2022 Sep;158(3):512-519
- Mifsud JM, Pellegrini L, Cozzolino M. Oocyte Cryopreservation in Women with Ovarian Endometriosis. J Clin Med. 2023 Oct 26;12(21):6767. doi: 10.3390/jcm12216767. PMID: 37959232; PMCID: PMC10649633.
- Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, Quinn GP, van Dulmen-den Broeder E, Byrne J, Haupt R, Wallace WH, van den Heuvel-Eibrink MM, Anazodo A, Anderson RA, Barnbrock A, Beck JD, Bos AME, Demeestere I, Denzer C, Di Iorgi N, Hoefgen HR, Kebudi R, Lambalk C, Langer T, Meacham LR, Rodriguez-Wallberg K, Stern C, Stutz-Grunder E, van Dorp W, Veening M, Veldkamp S, van der Meulen E, Constine LS, Kenney LB, van de Wetering MD, Kremer LCM, Levine J, Tissing WJE; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):e45-e56. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30594-5. PMID: 33539753.
- Nelson M, Levine J. Current Issues in Fertility Preservation Among Pediatric and Adolescent Cancer Patients. Curr Oncol Rep. 2023 Jul;25(7):793-802. doi: 10.1007/s11912-023-01401-9. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37036623.
- Pluchino N, Roman H. Oocyte vitrification offers more space for a tailored surgical management of endometriosis. Reprod Biomed Online. 2020 Nov;41(5):753-755. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.012. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32819840.
- Somers E, Marder W (2017) Infertility-prevention and management Rheum Dis Clin North Am 43(2): 275-285.



- Song BB, Quinn MM. Planned Oocyte Cryopreservation: A Review of Current Evidence on Outcomes, Safety and Risks. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2023 Dec;50(4):707-719. doi: 10.1016/j.ogc.2023.08.005. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37914489.
- Stanek C, Theroux CI, Olsavsky AL, Hill KN, Rausch JR, O'Brien SH, et al. Study protocol for fertility preservation discussions and decisions: A family-centered psychoeducational intervention for male adolescents and emerging adults newly diagnosed with cancer and their families. February 16, 2022.
- Vanni VS, De Lorenzo R, Privitera L et al (2019) Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs) Expert Opinion on Drug Safety, 841-852
- Varlas VN, Bors RG, Albu D, Penes ON, Nasui BA, Mehedintu C, Pop AL. Social Freezing: Pressing Pause on Fertility. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 30;18(15):8088. doi: 10.3390/ijerph18158088. PMID: 34360381; PMCID: PMC8345795.
- Zegers-Hochschild F, Dickens BM, Dughman-Manzur S. Human rights to in vitro fertilization. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2013;123(1):86-89.

