

Dr. Roberto Bordonaro

Oncologo

Direttore del Dipartimento Oncologico
Direttore della Struttura Complessa di Oncologia Medica
Resp. le della Breast Unit
Resp. le del Clinical Trial Center
ARNAS Garibaldi di Catania
Presidente del Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM)
già Segretario Nazionale dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
Membro del Molecular Tumour Board della Regione Siciliana
Tel. +39-095-7595936
Mobile: +39-340-1956998
e-mail: rbordonaro@arnasgaribaldi.it

Roma, 28.05.2025

Audizione del 28.05.2025 davanti alla XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati del Parlamento Italiano sul tema della "Oncofertilità".

La compromissione della fertilità è una delle possibili complicanze della patologia tumorale e delle terapie che questa richiede; **essa interessa non soltanto il sesso femminile, ma anche quello maschile.**

Sono numerose le forme tumorali che possono causare infertilità **nell'uomo**: quelle a maggiore rischio sono il linfoma di Hodgkin, i tumori a cellule germinali del testicolo, il carcinoma della prostata. I pazienti che ne vengono colpiti possono presentare fin dalla diagnosi ipospermia (riduzione della conta degli spermatozoi nel liquido seminale), azospermia (assenza di spermatozoi nel liquido seminale) ed associare a questo anche astenospermia (riduzione della motilità degli spermatozoi), condizioni che limitano fortemente la loro capacità di fecondare. Tra le forme tumorali che espongono al rischio di indurre infertilità devono essere citate anche quelle che colpiscono tipicamente **l'età infantile ed adolescenziale**, quali le leucemie acute, i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie del sistema nervoso centrale.

Oltre alle condizioni suddette, la compromissione parziale o totale della fertilità nei pazienti oncologici di sesso maschile può derivare dai trattamenti che si rendono necessari per la cura delle neoplasie da cui sono affetti.

La compromissione della fertilità nel paziente oncologico di sesso maschile può infatti derivare da numerose tipologie di **procedure chirurgiche**, come di seguito declinate:

- Interventi chirurgici per neoplasie del sistema riproduttivo maschile (prostatectomia radicale per carcinoma della prostata, orchifunicolectomia per tumori a cellule germinali del testicolo, penectomie per tumori del pene),
- Interventi chirurgici per il carcinoma vescicale (cistectomia radicale) che comportino la contemporanea asportazione delle vescicole seminali o che comportino una lesione dei nervi deputati a determinare l'erezione del pene,
- Interventi per neoplasie dell'ano, del retto o del colon per la frequente compromissione anche in questi casi di nervi deputati a determinare l'erezione del pene,

allo stesso tempo, **diverse classi di agenti antitumorali** sono dotate di potenziali effetti gonadotossici, potendo causare azospermia o soppressione della produzione di ormoni strettamente connessi alle funzioni riproduttive:

- Agenti antitumorali classici come gli alchilanti somministrati ad alte dosi nelle procedure di autotrapianto di cellule staminali periferiche,
- Il cis-platino, chemioterapico tradizionale che è il farmaco-base dei regimi polichemioterapici necessari per curare (ed in alta percentuale di casi, guarire) i tumori

a cellule germinali del testicolo, l'ifosfamide (farmaco utilizzato nella cura dei sarcomi dei tessuti molli e dei tumori a cellule germinali del testicolo), e numerosi altri.

- Agenti antitumorali "a bersaglio molecolare", di ampia diffusione per la cura di molteplici forme neoplastiche, possono compromettere la produzione di spermatozoi od interagire con assi ormonali inducendo "impotentia coeundi" e/o "impotentia generandi",
- Agenti antiormonali, di universale utilizzo nella cura dei tumori prostatici in stadio avanzato che, causando la soppressione dei livelli di testosterone inducono "impotentia coeundi et generandi",
- Agenti immunoterapici le cui modalità di interazione con la funzione riproduttiva sono allo stato attuale dell'arte in corso di approfondimento, ma per cui esistono preliminari evidenze di potere essere causa anch'essi di infertilità iatrogena.

Anche la **radioterapia** è potenziale causa di infertilità, quando diretta sugli organi riproduttivi (radioterapia della pelvi) o sul sistema nervoso centrale (radioterapia encefalica o del midollo spinale).

Grazie al progresso delle conoscenze della biologia del cancro e della farmacologia antitumorale ed alla implementazione di percorsi di cura integrati che prevedano il co-utilizzo di procedure chirurgiche, mediche e radioterapiche, quote maggioritarie di molte delle suddette forme neoplastiche giungono oggi a guarigione definitiva; ne sono esempio i tumori a cellule germinali del testicolo (con percentuali di pazienti guariti definitivamente che sfiora l'80-85%), i linfomi di Hodgkin (con percentuali di pazienti guariti definitivamente che oscillano, sulla base dello stadio alla diagnosi, tra il 50 ed il 95%), i tumori dell'infanzia, che possono essere convertiti a guarigione definitiva intorno all'80% dei casi. A ciò deve sommarsi l'importante aumento della aspettativa di vita di molte altre forme tumorali, anche quando diagnosticate in fase metastatica. Questa profonda modificazione "demografica" della popolazione dei pazienti oncologici non può non rappresentare ulteriore motivo di obbligo etico della Società di promuovere ogni iniziativa necessaria ad offrire loro adeguate garanzie di poter soddisfare le proprie legittime esigenze di genitorialità, a dispetto delle conseguenze della loro patologia tumorale pregressa e/o delle cure ricevute.

L'infertilità nelle pazienti oncologiche di sesso femminile può riconoscere anch'essa cause legate alla compromissione degli organi riproduttivi (es. tumori della sfera genitale), o del normale assetto ormonale da parte della neoplasia, oppure derivare dagli interventi terapeutici (chirurgia, radioterapia, terapia ormonale o chemioterapia) somministrati per curare la neoplasia.

Le strategie di preservazione della fertilità nella donna con cancro pongono problematiche diverse rispetto a quelle che abbiamo considerato nei pazienti di sesso maschile.

La prima considerazione è legata alla **durata dell'intervallo fertile nel corso della vita di una donna**. Molti dei tumori tipici della donna adulta che insorgono nella fascia di età ricompresa nell'intervallo fertile interessano gli organi dell'apparato riproduttivo (utero, ovaio) o la mammella; nel primo caso le tecniche di "fertility-sparing" sono applicabili solo nei casi di diagnosi formulata in **stadi del tutto iniziali**, in cui è possibile **eseguire interventi conservativi che preservino la anatomia e la funzionalità dell'organo**, mantenendone la idoneità a concepire, mentre nel secondo caso, la possibile espressione di recettori ormonali da parte del tumore rappresenta quasi sempre indicazione alla applicazione post-chirurgica per **periodi più o meno lunghi di terapie con agenti antiormonali nel corso delle quali non è proponibile andare incontro ad una gravidanza a causa del rischio mutageno legato alla esposizione dell'eventuale prodotto del concepimento agli agenti medesimi** e la cui

estensione temporale tende a ricomprendere gran parte se non del tutto il periodo fertile della donna, vanificandone le possibilità residue di avere una gravidanza.

Se consideriamo le neoplasie a maggiore incidenza, **le strategie di preservazione della fertilità** appaiono proponibili con ragionevole probabilità di successo nelle:

- donne con carcinoma della cervice uterina diagnosticato in stadio molto precoce,
- donne con carcinoma ovarico diagnosticato in primo stadio, dopo stadiazione chirurgica estensiva,
- donne con tumori ovarici a malignità "borderline",
- donne con carcinoma mammario non ormonoresponsivo diagnosticato in premenopausa,
- donne con carcinoma mammario ormonoresponsivo diagnosticato in età molto giovane (al di sotto dei 35 anni?),
- donne con neoplasie linfoproliferative od ematologiche diagnosticate in età prepubere, adolescenziale o comunque in premenopausa.

Le tecniche di preservazione della fertilità nelle pazienti di sesso femminile con diagnosi di cancro possono basarsi sulle seguenti procedure:

- adozione di tecniche chirurgiche conservative,
- adozione di tecniche chirurgiche di trasposizione ovarica per allontanarle dal campo di eventuale irradiazione,
- adozione di tecniche di schermatura ovarica per proteggerle dalla irradiazione,
- prescrizione di agenti antiormonali che inducano una soppressione chimica delle funzioni ovariche per proteggerle dall'azione gonadotossica dei chemioterapici,
- crioconservazione dei gameti (congelamento degli ovociti),
- prelievo e crioconservazione del tessuto ovarico.

Le donne che sviluppino un cancro entro i primi 35 anni di vita hanno, secondo i dati della letteratura internazionale, una maggiore probabilità di recuperare la propria funzione riproduttiva.

Le tecniche di crioconservazione degli ovociti richiedono procedure di stimolazione ovarica che ne preceda il prelievo che sollevano ancora perplessità sulla effettiva sicurezza d'uso, sia perché comportano la necessità di ritardare di almeno tre settimane l'inizio della terapia antitumorale gonadotossica (essendo i protocolli di stimolazione ormonale di durata compresa tra un minimo di 9 ed un massimo di 15 giorni), sia perché l'esposizione ad alti livelli di estrogeni che si verifica durante la stimolazione potrebbe aggravare l'evoluzione nei tumori estrogeno-correlati. In ogni caso, l'adozione di questo tipo di tecniche non può prescindere dal poter disporre di elevati livelli di organizzazione vista la complessità della procedura, la necessità di integrazione multiprofessionale e di coordinamento di diverse entità sanitarie, della necessità di contrarne il più possibile le tempistiche e di poter disporre di un adeguato counseling medico e psicologico.

La preservazione della fertilità nei pazienti oncologici di sesso maschile è finalizzata a **tutelare la possibilità di vivere l'esperienza di genitorialità** nonostante le potenziali conseguenze delle cure cui questi sono esposti a causa della loro malattia.

Le tecniche di preservazione della fertilità maschile nei pazienti oncologici sono le seguenti:

- a) **Criopreservazione del liquido seminale:** è il metodo più diffuso, rivolto ai pazienti che abbiano superato l'età puberale e si basa sulla raccolta del seme tramite ipsazione presso le cliniche della fertilità e la sua conservazione a temperature ultrabasse; nei pazienti con danni neurologici che causino disfunzione erettile il prelievo del seme può avvenire tramite elettroeiaculazione. La conservazione del seme può protrarsi per

tempi indefiniti per poi essere utilizzato attraverso procedure di fecondazione in vitro (IVF), che sono le più diffuse forme di tecnologia riproduttiva.

- b) **Aspirazione testicolare dello sperma (TESE):** è un metodo di raccolta del seme che permette di ottenerlo anche nei pazienti impossibilitati per motivi organici e/o funzionali ad emetterlo attraverso l'eiaculazione. Durante la TESE campioni di cellule spermatiche e di tessuto testicolare vengono aspirati tramite un ago sottile per essere poi sottoposti a criopreservazione e successivamente utilizzati per la fecondazione degli ovuli con tecniche di fecondazione in vitro.
- c) **Criopreservazione di tessuto testicolare:** è una opzione per i pazienti che non abbiano ancora raggiunto l'età puberale e si basa sul prelievo bioptico di campioni di tessuto gonadico per poi criopreservarlo; è una procedura ancora sotto valutazione in studi clinici.
- d) **Criopreservazione di tessuto testicolare; xenotrapianto testicolare; isolamento degli spermatogoni:** si basano sul congelamento di tessuto testicolare o cellule della linea germinale con successivo reimpianto dopo i trattamenti antitumorali o maturazione in animali; è una procedura che è stata già sottoposta a test avanzati negli animali con successo, ma ne scarseggiano esperienze nell'uomo.

La preservazione della fertilità nel paziente oncologico di sesso maschile **pone delle problematiche complesse di carattere gestionale ed organizzativo** legate alla necessità di:

- **disporre di tecnologie adeguate** (banca del seme), luoghi in cui deve avvenire il prelievo (donazione per ipsazione da parte del paziente stesso) del liquido seminale che siano **allocate in strutture idonee** (a garanzia della funzionalità delle procedure e della privacy del paziente), al cui interno **si possano eseguire tecniche di valutazione della qualità del seme** (spermiogramma) e che siano **collegate strutturalmente o funzionalmente con Centri di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA),**
- **garantire la finalizzazione delle procedure con precise** (e stringenti) **tempistiche**, dovendosi il prelievo evitare in epoca antecedente l'inizio del percorso di cura chirurgico (es. prima della orchifunicolectomia per tumore a cellule germinali del testicolo) o del percorso di cura farmacologico (es. prima dell'inizio della chemioterapia con agenti gonadotossici),
- garantire un adeguato **counseling specialistico integrato** (andrologico, oncologico, psico-oncologico),
- garantire al paziente oncologico di sesso maschile reso infertile dai trattamenti ricevuti per la propria patologia tumorale di **poter accedere con la propria partner alle Procedure di Procreazione Medicalmente Assistita all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)**, anche se la coppia (o il paziente) abbia già sperimentato la genitorialità in epoca antecedente lo sviluppo della propria patologia tumorale.

La letteratura internazionale ci restituisce alcune evidenze consolidate circa l'atteggiamento della popolazione dei pazienti oncologici nei confronti di questo tema, **rappresentandoci chiaramente come essi preferiscano poter procreare spontaneamente e come l'esperienza di malattia venga da loro vissuta come un arricchimento della personalità che si traduce in una genitorialità più consapevole ed intensa.**

La complessità del percorso e la doverosa tempestività con cui debba esitarsi, nel rispetto della necessità di garantire al(la) paziente di completarlo rapidamente per non dover ritardare l'inizio di terapie antitumorali "salva-vita" fanno sì che il luogo privilegiato in cui esso possa e debba essere collocato è una Struttura Sanitaria in cui insista un Dipartimento Oncologico con

cui si integri, a garanzia della appropriatezza e della sicurezza, oltre che dell'efficacia e dell'efficienza allocativa delle risorse strutturali, organizzative ed umane coinvolte.

Procreazione Medicalmente Assistita (PMA): livelli di complessità: i Centri di PMA sono classificabili in tre diversi livelli (I, II e III) sulla base della complessità delle procedure in essi eseguibili:

- Centri di livello I: sono in grado di eseguire procedure di inseminazione intrauterina (IUI) in cui il liquido seminale viene inserito direttamente nell'utero e induzione della ovulazione per rapporti mirati
- Centri di livello II / III: sono in grado di eseguire procedure di fecondazione in vitro (FIVET), iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI), recupero chirurgico degli spermatozoi (TESA, TESE, micro-TESE), criopreservazione degli ovociti, degli spermatozoi, degli embrioni.

Distribuzione dei Centri di Procreazione Medicalmente Assistita: la copertura territoriale del nostro Paese appare fortemente diseguale, con una elevata concentrazione di strutture in poche regioni. la tabella (1) che segue restituisce un quadro completo dei centri PMA insistenti in Italia; da essa si evince come il 52% di essi insista in sole quattro regioni (Lombardia, Veneto, Lazio e Campania). La figura (2) invece riporta la diversa rappresentazione regionale del rapporto tra strutture di diritto pubblico, prevalenti nel nord del Paese, e strutture di diritto privato, prevalenti nel sud e nelle isole (fonte: Ministero della Salute – Attività dei Centri di Procreazione Medicalmente Assistita, 2022).

Tabella (1).

Tabella 1. Centri di PMA attivi nel 2022 secondo il livello di iscrizione al Registro per Regione e area geografica (333 centri). (Valori percentuali calcolati per colonna)

Regione/PA e area geografica	Livello dei centri					
	I Livello		II e III Livello		Totale	
	N	%	N	%	N	%
Piemonte	9	6,8	12	6,0	21	6,3
Valle d'Aosta	0	0,0	1	0,5	1	0,3
Lombardia	31	23,3	24	12,0	55	16,5
Liguria	3	2,3	2	1,0	5	1,5
Nord ovest	43	32,3	39	19,5	82	24,6
P.A. Bolzano	2	1,5	3	1,5	5	1,5
P.A. Trento	0	0,0	1	0,5	1	0,3
Veneto	17	12,8	20	10,0	37	11,1
Friuli Venezia Giulia	1	0,8	3	1,5	4	1,2
Emilia Romagna	5	3,8	17	8,5	22	6,6
Nord est	25	18,8	44	22,0	69	20,7
Toscana	7	5,3	15	7,5	22	6,6
Umbria	0	0,0	2	1,0	2	0,6
Marche	4	3,0	4	2,0	8	2,4
Lazio	8	6,0	28	14,0	36	10,8
Centro	19	14,3	49	24,5	68	20,4
Abruzzo	1	0,8	4	2,0	5	1,5
Molise	1	0,8	1	0,5	2	0,6
Campania	18	13,5	27	13,5	45	13,5
Puglia	7	5,3	11	5,5	18	5,4
Basilicata	1	0,8	1	0,5	2	0,6
Calabria	7	5,3	5	2,5	12	3,6
Sicilia	11	8,3	15	7,5	26	7,8
Sardegna	0	0,0	4	2,0	4	1,2
Sud e isole	46	34,6	68	34,0	114	34,2
Totale	133	100,0	200	100,00	333	100,00

Figura (2):

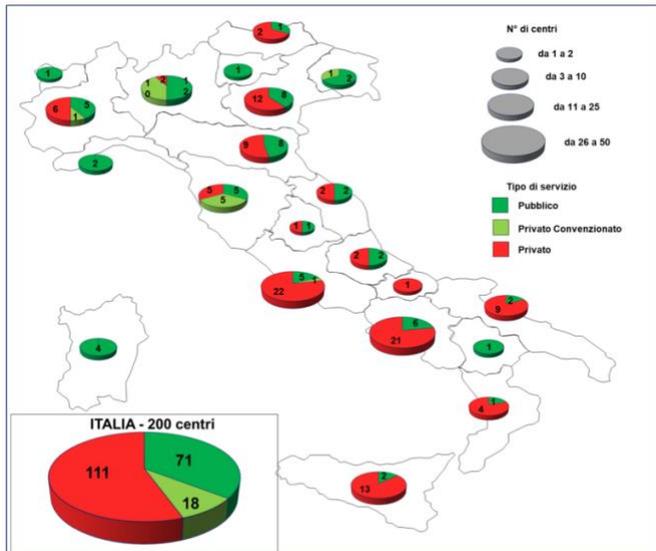


Figura I. Distribuzione dei centri di PMA di II-III livello attivi nel 2022 secondo il tipo di servizio offerto

A mero titolo di esempio, secondo quanto riportato dal “Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita” nella Regione Sicilia insistono 18 (diciotto) Centri accreditati, dei quali soltanto 3 (tre) insistenti in Strutture sanitarie di diritto pubblico (una a Palermo, una a Catania ed una a Messina), 9 (nove) in Strutture di diritto privato convenzionate con il Sistema Sanitario Regionale (3 a Catania, 1 a Messina, 4 a Palermo e 1 a Ragusa) e 6 (sei) in Strutture di diritto privato non convenzionate con il Sistema Sanitario Regionale.

Evidente la esiguità di centri insistenti in Strutture sanitarie di diritto pubblico (soltanto tre per un bacino di utenza di oltre 4 milioni di abitanti) e la loro assoluta assenza nelle sei provincie non metropolitane.

Per garantire equità di accesso alle procedure di preservazione della fertilità ai pazienti oncologici candidati a terapie che li esponcano al rischio di sviluppare infertilità secondaria e/o indotta riteniamo indispensabile che lo Stato e le Regioni procedano a:

- **definire e declinare in apposito documento i requisiti necessari per l’accreditamento delle strutture che debbano prendersene carico**, dovendosi necessariamente stilare per i pazienti oncologici percorsi dedicati con tempistiche adeguate, garantendone una adeguata diffusione territoriale da definirsi sulla base dei dati epidemiologici espressi,
- **potenziare le Banche del Seme ed i Centri di Procreazione Medicalmente Assistita, garantendone adeguata distribuzione territoriale**, anche in base ai diversi livelli di operatività che essi esprimono (I vs II/III),
- **sviluppare ed implementare delle Raccomandazioni operative** chiare e sintetiche sulle modalità di preservazione della fertilità nei pazienti oncologici di sesso maschile indirizzate al personale sanitario investito della responsabilità della gestione clinica dei pazienti oncologici ed oncoematologici adulti e pediatrici,
- **promuovere programmi di formazione ed aggiornamento sulle modalità di preservazione della fertilità nei pazienti oncologici di sesso maschile** diretti agli operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti oncologici ed oncoematologici adulti e pediatrici,

- **promuovere percorsi di counseling medico e psico-oncologico** a supporto dei pazienti oncologici di sesso maschile che debbano intraprendere o che abbiano in corso percorsi di cura con trattamenti gonadotossici,
- **inquadrare le attività di Procreazione Medicalmente Assistita nel contesto di strutture sanitarie in cui insista un Dipartimento Oncologico**, a garanzia dell'efficacia e della sicurezza del percorso di preservazione della fertilità nei pazienti oncologici,
- garantire al paziente oncologico reso infertile dai trattamenti ricevuti per la propria patologia tumorale di **poter accedere con il(la) proprio(a) partner a procedure di Procreazione Medicalmente Assistita all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)**, anche se la coppia abbia già sperimentato la genitorialità in epoca antecedente lo sviluppo della propria patologia tumorale.

Chi scrive è ovviamente pienamente disponibile a fornire ai Sig.ri Deputati qualunque ulteriore chiarimento e/o approfondimento sui contenuti del presente testo Essi ritengano necessario acquisire.

Con osservanza,

Dr. Roberto Bordonaro

