



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ-ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ- ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ**

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού»

ΣΑΠΑΚΟΥ ΣΟΦΙΑ

ΑΜ: ΜΟ20622017

ΛΑΡΙΣΑ
Οκτώβριος 2023

[1]



UNIVERSITY OF THESSALY

FACULTY OF HEALTH SCIENCES

Medical Department

POSTGRADUATE PROGRAMME

REPRODUCTIVE BIOLOGY - BIOMARKERS IN OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY - PERIRENTAL MEDICINE

POSTGRADUATE DIPLOMATIC THESIS
**"Fertility preservation in women with breast
cancer"**

SAPAKOU SOFIA
AM: MO20622017

LARISSA
OCTOBER 2023

[2]

Τριμελής Επιτροπή:

1. Κωνσταντίνος Νταφόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
(Επιβλέπων)

2. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας- Εδοκρινολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Σύμβουλος)

3. Μαρία Σάτρα

Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Μέλος)

«Όλοι έχουμε ένα ανυποψίαστο απόθεμα δύναμης μέσα μας που προκύπτει όταν η ζωή μας δοκιμάζει»

Jorge Bucay

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού επηρεάζει ολόκληρη τη ζωή του παθόντα, ενώ για τις γυναίκες οι επιδράσεις συναντώνται και στην τεκνοποίηση. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρει τις δυσκολίες γονιμότητας που παρουσιάζονται καθώς και τις τεχνικές που ανά τα χρόνια έχουν εμφανιστεί, οι οποίες συμβάλλουν στην διατήρηση αυτής. Η γονιμότητα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ψυχική και σωματική ευημερία των γυναικών. Το δικαίωμά τους αυτό το εξασφαλίζουν οι μέθοδοι διατήρησης γονιμότητας που ουσιαστικά «παγώνουν» το χρόνο και εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του γενετικού τους υλικού πριν την επίδραση της τοξικής χημειοθεραπείας, προσφέροντας έτσι ένα «δίχτυ ασφαλείας» για τεκνοποίηση σε μεταγενέστερο χρόνο. Αρχικά βλέπουμε τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται, όσο αναφορά την διέγερση των ωοθηκών, πρωτόκολλο συμβατικής ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης, πρωτόκολλο ωχρινικής φάσης, πρωτόκολλο τυχαίας έναρξης και διπλή ωοθηκική διέγερση. Στη συνέχεια αναλύονται οι τρόποι διατήρησης της γονιμότητας των γυναικών με καρκίνο μαστού, διέγερση ωοθηκών για έμβρυο/ώριμο ωάριο -κρυοσυντήρηση, καταστολή των ωοθηκών με αγωνιστές GnRH και κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού, και εξετάζουμε την σημασία τους και την συμβολή που έχουν στο δύσκολο αυτό ταξίδι των γυναικών. Τέλος, γίνεται συζήτηση για μια τεχνική του μέλλοντος που σίγουρα μπορεί να αποβεί πολύ χρήσιμη.

Λέξεις κλειδιά : καρκίνος, στειρότητα, ψυχολογία, αναπαραγωγή, διατήρηση, πρωτόκολλα, κρυοσυντήρηση

SUMMARY

Breast cancer affects the entire life of the sufferer, while for women the effects are also found in childbearing. This literature review mentions the fertility difficulties presented as well as the techniques that have appeared over the years, which contribute to its preservation. After all, fertility is inextricably linked to women's mental and physical well-being. Their right is guaranteed by fertility preservation methods that essentially "freeze" time and ensure the integrity of their genetic material before the effect of toxic chemotherapy, thus offering a "safety net" for childbearing at a later time. First of all we can see the protocols used, including ovarian stimulation, conventional controlled ovarian stimulation protocol, luteal phase protocol, random start protocol and dual ovarian stimulation. Then we analyze the ways to preserve the fertility of women with breast cancer, ovarian stimulation for embryo/mature egg - cryopreservation, ovarian suppression with GnRH agonists and cryopreservation of ovarian tissue, and we examine their importance and the

contribution they have in this difficult journey of of women. Finally, there is a discussion about a technique of the future that can certainly be very useful.

Key words: cancer, infertility, psychology, reproduction, conservation, protocols, cryopreservation

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή – Καρκίνος του μαστού	8
1.1 Περιγραφή	8
1.1.1 Παράγοντες κινδύνου	8
1.1.2 Σημεία και Συμπτώματα	9
1.2 Το δικαίωμα στην αναπαραγωγή	10
1.3 Καρκίνος του μαστού και γονιμότητα	11
Κεφάλαιο 2. Ψυχολογία των γυναικών	12
Κεφάλαιο 3. Διατήρηση της γονιμότητας	14
3.1 Διέγερση των ωοθηκών- Πρωτόκολλα	12
3.1.1 Πρωτόκολλα ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης	14
3.1.2 Πρωτόκολλα ωχρινικής φάσης	16
3.1.3 Πρωτόκολλα τυχαίας έναρξης	17
3.1.4 Shanghai protocol	21
3.2 Κρυοσυντήρηση ωαρίων	24
3.3 Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού	26
3.4 Κρυοσυντήρηση εμβρύων	28
Κεφάλαιο 4. Το μέλλον	29
Κεφάλαιο 5. Σύνοψη ΜΔΕ	30
Βιβλιογραφία	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένα κακοήθες νεόπλασμα που ταξινομείται ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο, την εντόπιση και το βαθμό διήθησης. Είναι η συχνότερη κακοήθεια στο γυναικείο πληθυσμό και ευθύνεται για περίπου 1/3 όλων των καρκίνων στην γυναίκα. Ευθύνεται για ποσοστό περίπου 18% των θανάτων από καρκίνο. Μία νέα περίπτωση καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκεται κάθε 3 min, ενώ κάθε 11 min συμβαίνει θάνατος από καρκίνο του μαστού. Όσο αναφορά την επικρατέστερη ηλικία, συνολικά, ποσοστό 85% των περιπτώσεων συμβαίνουν μετά την ηλικία των 40 ετών. Το 15-20% των γυναικών που εμφανίζουν καρκίνο μαστού είναι προεμμηνοπαυσιακές και το 7% είναι γυναίκες κάτω των 40 ετών.

Αυτό σημαίνει ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών είναι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Δεδομένης της ολοένα και αυξανόμενης τάσης στη σύγχρονη εποχή για αναβολή της τεκνοποίησης σε μεγαλύτερες ηλικίες, πολλές από αυτές τις ασθενείς είναι άτοκες. Στον παρακάτω πίνακα παραθέτονται κάποιους από τους παράγοντες κινδύνου για την νόσο.

1.1.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Πρώτου βαθμού συγγενής
- Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ
- Πρώιμη εμμηναρχή
- Όψιμη εμμηνόπαυση
- Ατεκνία ή τεκνοποιία σε μεγάλη ηλικία
- Ιστορικό καρκίνου μαστού
- Χρήση οιστρογόνων

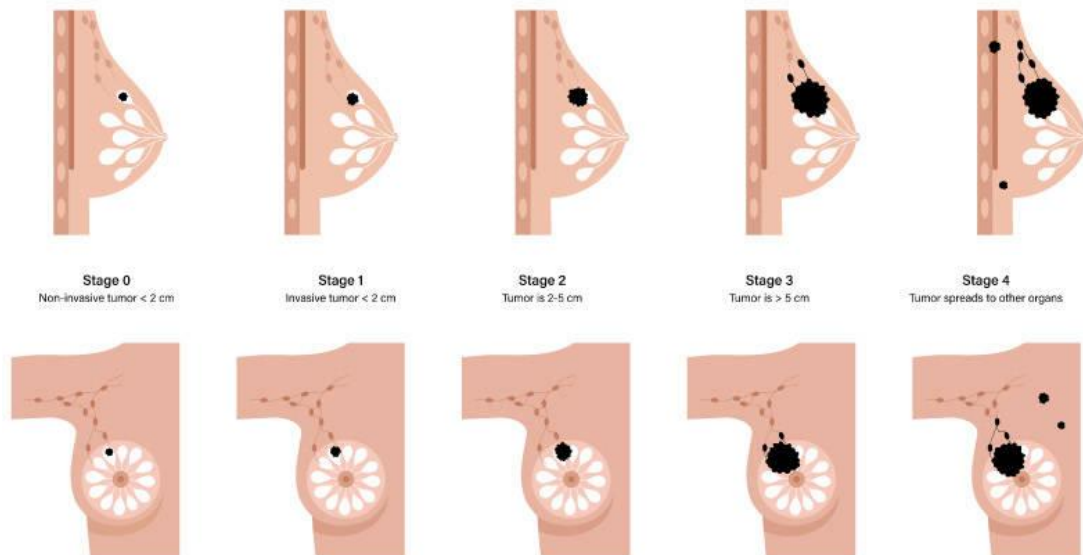
Μόνο το 21% των ασθενών με καρκίνο μαστού ηλικίας 30-54 ετών έχουν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου.

1.1.2 ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Ψηλαφητή μάζα (55%)- σε ποσοστό 60% εντοπίζεται στο άνω έξω τεταρτημόριο του μαστού
- Εύρημα στη μαστογραφία χωρίς να υπάρχει ψηλαφητή μάζα
- Αλλοιώσεις του δέρματος (μεταβολές της χροιάς του δέρματος, βαθούλωμα ή ρυτίδωση του δέρματος-εικόνα <<φλοιού πορτοκαλιού>>)
- Εισολκή ή παρέκκλιση της θηλής, έκκριμα (αιματηρό ή μη), μεταβολές στην υφή ή εξέγκωση του δέρματος της θηλής
- Μάζα στην μασχαλιαία κοιλότητα

BREAST CANCER STAGES



ΕΓΕΠΑΜ

1.2 ΤΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Υπάρχει συνταγματικό δικαίωμα τεκνοποίησης;

Η απάντηση είναι φυσικά καταφατική. Η μητρότητα (όχι όμως και η πατρότητα) τελεί υπό την προστασία του κράτους, σύμφωνα με το άρ. 21 παρ. 1 Συντ. Το δικαίωμα αυτό περιλαμβάνει το δικαίωμα μη τεκνοποίησης, το δικαίωμα επιλογής του χρόνου τεκνοποίησης, του τρόπου τεκνοποίησης (φυσικός/τεχνητός) και του αριθμού των τέκνων και εί τι άλλο. Έτσι, η γυναίκα έχει την ελευθερία να καθορίσει τον χρόνο αλλά και τον τρόπο με τον οποίο θα καθορίσει να δημιουργήσει την οικογένειά της. Στην σύγχρονη κοινωνία ολοένα και περισσότερα ζευγάρια μπορεί να καταφύγουν σε κάποια μέθοδο Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Το σύγχρονο νομοθετικό πλαίσιο για αυτήν την διαδικασία στηρίζεται στον Αστικό Κώδικα, Κεφάλαιο 8, άρθρα 1455-1460, επιφέροντας ουσιαστικές τροποποιήσεις στην εφαρμογή της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Βλέπουμε ότι το δικαίωμα στην αναπαραγωγή είναι ένα θεμελιώδες κατοχυρωμένο δικαίωμα του ατόμου. Η συγκριμένη εργασία θα αναλύσει την διαδικασία διατήρησης της γονιμότητας σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας με καρκίνο μαστού. Από τα παραπάνω λοιπόν καταδεικνύεται η σημαντικότητα της διατήρησης της γονιμότητας, και μεταγενέστερα την δυνατότητα της τεκνοποίησης στο μέλλον. Δηλαδή στο δικαίωμα της απέναντι στην γονεϊκότητα. Ορισμένες θεραπείες καρκίνου μπορούν να βλάψουν τη γονιμότητα και να προκαλέσουν μέχρι και στειρότητα. Οι επιπτώσεις μπορεί να είναι προσωρινές ή μόνιμες. Η σωστή και κατάλληλη ενημέρωση από όλους τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο είναι σημαντική.

1.3 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Επηρεάζει η θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού την γονιμότητα της γυναίκας; Εάν ναι, με ποιόν τρόπο;

Η αντιμετώπιση του καρκίνου, ακόμη και με τις πιο σύγχρονες θεραπευτικές μεθόδους, δυστυχώς δεν αφήνει ανεπηρέαστη την γονιμότητα των ασθενών. Την επηρεάζει με έμμεσο τρόπο, μέσω του χρονικού παράγοντα. Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού μπορεί να διαρκέσει από μήνες (π.χ. συμβατική χημειοθεραπεία) έως και χρόνια (π.χ. βιολογικοί παράγοντες, ορμονοθεραπεία). Αυτή την περίοδο λοιπόν, η εγκυμοσύνη αντενδείκνεται, λόγω αυξημένου κινδύνου πιθανής τερατογένεσης. Ακόμη λαμβάνει χώρα μια έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας και κατά συνέπεια της γονιμότητας, η οποία οφείλεται σε φυσιολογικά φαινόμενα γήρανσης. Άμεσα την επηρεάζει μέσω της απευθείας καταστροφής του ωοθηκικού ιστού, η οποία μπορεί να προκαλέσει μια μη αναστρέψιμη εμμονόπαυση. Ακόμη και σε νέες ασθενείς η λειτουργικότητα των ωοθηκών τους μπορεί να μειωθεί δραματικά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επομένως, ο κίνδυνος υπογονιμότητας που ελλοχεύει είναι μια πιθανή δυσκολία που πρέπει να αντιμετωπισθεί. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς που έμειναν έγκυοι μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες και συγγενείς ανωμαλίες από τη θεραπεία. Παρ' όλα αυτά μερικές φορές έχουν αποδειχθεί υψηλά ποσοστά αποβολών (29%) και πρόωγων τοκετών με χαμηλό βάρος γέννησης (40%). Η κύηση μετά από θεραπεία καρκίνου του μαστού θεωρείται ότι δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής για καρκίνο. Επομένως, δεν πρέπει να αποθαρρύνεται για τις γυναίκες που θέλουν να επιτύχουν εγκυμοσύνη μετά από ογκολογική θεραπεία. Επί του παρόντος, συνιστάται η καθυστέρηση της εγκυμοσύνης για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά τη διάγνωση του καρκίνου, όταν ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλότερος. Ωστόσο, οι ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να ενημερώνονται για τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις της ογκολογικής θεραπείας στη γονιμότητα, καθώς και για τις διαθέσιμες επιλογές διατήρησης της γονιμότητας, και εάν ενδιαφέρονται για τη διατήρηση της γονιμότητας, θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε ειδικό αναπαραγωγικό. Η έγκαιρη παραπομπή είναι ένας σημαντικός παράγοντας που αυξάνει την πιθανότητα επιτυχούς διατήρησης της γονιμότητας. Η διατήρηση της γονιμότητας σε επιζώντες από καρκίνο του μαστού σε αναπαραγωγική ηλικία έχει γίνει ένα σημαντικό ζήτημα όσον αφορά την ποιότητα ζωής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ

Η διαχείριση της θεραπείας διατήρησης της γονιμότητας τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου ή μετά από ογκολογική θεραπεία μπορεί να είναι μια πολύπλοκη συναισθηματική και ιατρική διαδικασία. Οι νεαρές γυναίκες με καρκίνο του μαστού έχουν ανησυχίες σχετικά με αλλαγές στη σεξουαλικότητά τους, τη γονιμότητα και την εικόνα του σώματός τους. Η συμβουλευτική γονιμότητας συμβάλλει στη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία γονιμότητας, αλλά και στην υποστήριξη ασθενών με συναισθηματική δυσφορία που σχετίζεται με πιθανή υπογονιμότητα τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου και υπογονιμότητα κατά την επιβίωση. Ενώ σχεδιάζεται η θεραπεία, όλες οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τις πιθανές παρενέργειες της θεραπείας στη σεξουαλικότητα, τη γονιμότητα και την εικόνα του σώματος. Η συμπερίληψη των συντρόφων στη λήψη αποφάσεων θα πρέπει να επιδιωχθεί για την αποκατάσταση, τη βελτίωση και τη διατήρηση αποτελεσματικής επικοινωνίας και θετικών σχέσεων σε νεαρά ζευγάρια που το αντιμετωπίζουν.

ΟΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η υποστήριξη της γονιμότητας όχι μόνο κατά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου και της λήψης αποφάσεων για τη θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας, αλλά να εξετάζεται το ενδεχόμενο υποστήριξης μέχρι τη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Μπορεί να είναι δύσκολο για τους νεαρούς ασθενείς με καρκίνο τη στιγμή της διάγνωσης να αναλογιστούν τη μελλοντική επιθυμία μιας οικογένειας όμως απαιτείται συνεχής υποστήριξη καθώς πολλές φορές φτάνουν στο σημείο του οικογενειακού προγραμματισμού. Γι' αυτό το λόγο άλλωστε, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν ότι αισθάνονται καταπονημένοι ή ότι δεν μπορούν να φέρουν εις πέρας την περίπλοκη διαδικασία της λήψης αποφάσεων σε πολλά στάδια. Για τις καρκινοπαθείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν έχουν ολοκληρώσει ακόμη την οικογένειά τους τη στιγμή της διάγνωσης, υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη διατήρηση της γονιμότητας που υποστηρίζουν την έγκαιρη συζήτηση με την παραπομπή σε ειδικό γονιμότητας. Σκιαγραφείται η αναγκαιότητα ψυχολογικής υποστήριξης για τη γονιμότητα, με συστάσεις για υποστήριξη τόσο κατά τη διάγνωση για τη διαχείριση των στρεσογόνων παραγόντων που σχετίζονται με τη διατήρηση της γονιμότητας, αλλά και μακροπρόθεσμα, για να βοηθηθούν οι επιζώντες με τις ψυχολογικές επιπτώσεις του αλλοιωμένου οικογενειακού προγραμματισμού ή της υπογονιμότητας. Κλινικά σημαντική κατάθλιψη και άγχος έχουν αναφερθεί από ασθενείς που έχουν πρόσβαση σε θεραπεία γονιμότητας τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου, με δυσφορία μεγαλύτερη από αυτή που βιώνουν οι

μη καρκινοπαθείς ασθενείς. Επομένως, υπάρχει σαφής ανάγκη για πρόσβαση σε ψυχοκοινωνική υποστήριξη σε όλα τα χρονικά σημεία της ογκολογικής θεραπείας.

Μια συστηματική αναζήτηση δείχνει ότι υπάρχουν επί του παρόντος 33 δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη διατήρηση της γονιμότητας, ενημερώσεις κατευθυντήριων γραμμών ή έγγραφα κλινικών συστάσεων με βάση τη γνώμη και την ανασκόπηση των ειδικών. Αυτά τα έγγραφα αντιπροσωπεύουν τις απόψεις 19 διαφορετικών οργανισμών και δύο συναντήσεων εμπειρογνομόνων, από 12 ξεχωριστές χώρες παγκοσμίως, διεθνείς συνεργασίες ή από ολόκληρη την Ευρώπη. Οι διαφορές στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, η διαθεσιμότητα πόρων, η παροχή πληροφοριών και οι πρακτικές υποστηρικτικής φροντίδας μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή όπου χρησιμοποιούνται οι κατευθυντήριες γραμμές. Οι περισσότερες συστάσεις αφορούν την παροχή συμβουλών κατά τη διάγνωση του καρκίνου ή την έναρξη της αρχικής θεραπείας γονιμότητας, σε αντίθεση με την υποστήριξη γονιμότητας μετά από ογκολογική θεραπεία. Δεδομένης της διακύμανσης των παραγόντων των ασθενών, γίνονται ορισμένες συστάσεις ώστε η συμβουλευτική να είναι εξατομικευμένη σε ένα άτομο. Υπάρχει μόνο μία σύσταση για το περιεχόμενο της ψυχολογικής συμβουλευτικής που θα μπορούσε να εφαρμοστεί, με στοιχεία για το όφελος της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας για τη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης και μια σύσταση ότι η συμβουλευτική δεν πρέπει να διεξάγεται από κλινικό ιατρό που εμπλέκεται στη διαχείριση της γονιμότητας, γιατί με αυτό τον τρόπο ο ασθενής δεν θα μπορεί να συζητήσει εμπιστευτικά τις σκέψεις ή τις ανησυχίες του σχετικά με όλες τις πτυχές της θεραπείας. Ορισμένες παρεμβάσεις που χρησιμοποιούν την παρουσία ενός ψυχολόγου κατά τη διάρκεια της διατήρησης της γονιμότητας υποδεικνύουν ότι αυτή η διαδικασία μπορεί να προκαλεί άγχος, με αποτέλεσμα την αύξηση του ήδη αυξημένου άγχους. Πράγματι, οι ασθενείς ανέφεραν ότι εκτίμησαν την ευκαιρία να εξερευνήσουν αυτά τα οδυνηρά συναισθήματα τη στιγμή της θεραπείας γονιμότητας. Συμπερασματικά, αν και η συμβουλευτική γονιμότητας αναγνωρίζεται διεθνώς στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατήρηση της γονιμότητας ως συστατικό της φροντίδας που είναι ευεργετικό, υπάρχουν ασυνέπειες σχετικά με το τι περιλαμβάνει η συμβουλευτική ή ποιος τη διενεργεί. Αν και μία μόνο συμβουλευτική συνεδρία από οποιονδήποτε κλινικό ιατρό μπορεί να περιέχει όλα αυτά τα συστατικά, δεδομένου ότι οι κλινικοί γιατροί ποικίλλουν ως προς την εκπαίδευση και την εξειδίκευσή τους, το περιεχόμενο που προκύπτει σε μια συμβουλευτική συνεδρία γονιμότητας και η κύρια εστίασή της θα διαφέρουν. Καθώς όλα τα συστατικά είναι απαραίτητα για την κατάλληλη φροντίδα, υπάρχει ο κίνδυνος χωρίς μια διεπιστημονική προσέγγιση και σαφή επικοινωνία μεταξύ των κλινικών γιατρών, οι ασθενείς να μην έχουν την ευκαιρία για ολοκληρωμένη συμβουλευτική γονιμότητας και βέλτιστη φροντίδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Πώς οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού διατηρούν τη γονιμότητά τους;

Ασφαλή και αποτελεσματική λύση στον προβληματισμό αυτό, δίνει η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή με τις μεθόδους διατήρησης της γονιμότητας. Η κατάψυξη ωαρίων και εμβρύων είναι στην πρώτη γραμμή των επιλογών που προσφέρονται ενώ ολοένα και αυξανόμενο έδαφος κερδίζει και η κατάψυξη ωοθηκικού ιστού.

Για την κατάψυξη ωαρίων ή εμβρύων χρησιμοποιούνται τεκμηριωμένα ασφαλή πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών παρόμοια με εκείνα που εφαρμόζονται στα συνήθη προγράμματα εξωσωματικής με την προσθήκη όμως και μιας άλλης κατηγορίας φαρμάκων, των αναστολέων αρωματάσης, με τα οποία αποφεύγεται η αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων στο αίμα (παρόλο που η γυναίκα συνεχίζει κανονικά την αγωγή της διέγερσης των ωοθηκών) και έτσι αποφεύγεται η όποια επιβαρυντική επίδραση (αν υπάρχει) στον μαστό.

Στον πίνακα που ακολουθεί μπορείτε να δείτε μία σύντομη περιγραφή των εναλλακτικών που έχει μία γυναίκα, η οποία θέλει να διατηρήσει τη γονιμότητά της.

Επιλογές για διατήρηση γονιμότητας				
Επιλογή	Κρυοσυντήρηση εμβρύων	Κρυοσυντήρηση ωαρίων	Κατάψυξη και αυτομεταμόσχευση ωοθηκικού ιστού	Καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών
Περιγραφή	Διέγερση ωοθηκών Ωοληψία Γονιμοποίηση ωαρίων Κατάψυξη εμβρύων	Διέγερση ωοθηκών Ωοληψία Κατάψυξη ωαρίων	Αφαίρεση ωοθηκικού ιστού πριν τη θεραπεία, επανατοποθέτηση μετά τη θεραπεία	Χορήγηση GnRh φαρμάκου που καταστέλλει την ωοθηκική λειτουργία
Πότε	Πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας	Πριν τη θεραπεία	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας
Χρόνος που απαιτείται	10-15 μέρες χωρίς νοσηλεία	10-15 μέρες χωρίς νοσηλεία	Απαιτείται λαπαροσκόπηση	Σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία
Άλλες πληροφορίες	Χρειάζεται σύντροφος ή δότης σπέρματος	Δεν χρειάζεται σύντροφος ή δότης σπέρματος	Επαναφορά του κύκλου, έχουν γεννηθεί μωρά, πειραματική μέθοδος	Η αποτελεσματικότητα είναι υπό διερεύνηση

Μην ξεχνάτε ότι αν δεν μπορείτε να διατηρήσετε τη γονιμότητά σας τώρα, υπάρχουν κι άλλες επιλογές για να κάνετε οικογένεια.

Παρακολούθηση Φυσικού κύκλου

Η παρακολούθηση του φυσικού κύκλου δεν είναι η προτεινόμενη μέθοδος. Η λήψη ωαρίων και η επίτευξη γονιμοποίησης για την λήψη εμβρύων είναι εξαιρετικά περιορισμένος. Η ακύρωση κύκλου κυμαίνεται σε πολύ υψηλά

ποσοστά. Η εφαρμογή της είναι περιορισμένη ακόμα και σε ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους.

Ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών σε ορμονοεξαρτώμενους όγκους.

Η ανάγκη για χημειοθεραπεία σε πολλές περιπτώσεις είναι αναπόφευκτη με άμεσο αντίκτυπο στο αποθεματικό όγκο των ωοθηκών. Αντιλαμβανόμαστε πόσο σημαντική είναι η παρέμβαση μας για την διατήρηση της γονιμότητας σε αυτές τις γυναίκες παίρνοντας έναν σημαντικό αριθμό ωαρίων. Κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών, υπάρχει πιθανός κίνδυνος αύξησης των επιπέδων της οιστραδιόλης (E2) που προκύπτουν από τη διέγερση. Παράλληλα αυξάνονται οιστρογονικοί υποδοχείς. Η αύξηση της E2 είναι άμεσα ανάλογη με τον αριθμό των ωοθυλακίων που διεγείρονται για να αναπτυχθούν. Σύμφωνα με αυτήν την θεωρία, έχουν εισαχθεί εναλλακτικά και δυνητικά ασφαλέστερα πρωτόκολλα για τη διατήρηση της γονιμότητας για ευαίσθητους σε οιστρογόνα καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του φυσικού κύκλου (χωρίς διέγερση των ωοθηκών), πρωτόκολλα διέγερσης με ταμοξιφένη μόνο ή συνδυασμένα με γοναδοτροπίνες και πρωτόκολλα διέγερσης με αναστολείς αρωματάσης.

Η ταμοξιφαίνη, είναι μια μη στεροειδής ένωση τριφαινυλαιθυλενίου που σχετίζεται με την κλομιφαίνη, έχει γνωστή αντιοιστρογονική δράση στον μαστό. Μπλοκάρει κοινώς τον οιστρογονικό υποδοχέα του μαστού και θεωρείται ως φάρμακο πρώτης γραμμής στην ορμονική πρόληψη και τη θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Η ταμοξιφαίνη εκτός από την δράση στον μαστό, έχει επίσης ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς οιστρογόνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα παρόμοιο με εκείνο της κιτρικής κλομιφαίνης. Η εκλεκτική ανταγωνιστική δράση της ταμοξιφαίνης παρεμποδίζει την αρνητική ανατροφοδότηση του οιστρογονιδίου στον άξονα της υποθαλάμου-υπόφυσης, οδηγώντας σε αύξηση της έκκρισης GnRH από τον υποθάλαμο και στο flare up της FSH. Η ταμοξιφαίνη ξεκινά, την ημέρα 2η μέχρι 5η του εμμηνορρυσιακού κύκλου σε δόσεις 20-60 mg ή σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες, όπως και με τη χρήση κλομιφαίνης. Παρόλο που τα μέγιστα επίπεδα E2 στην διέγερση των ωοθηκών με ταμοξιφαίνη δεν αλλάζουν, λόγω της αντιοιστρογονικής επίδρασής τους στον μαστό, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν οιστρογόνο. Η διέγερση των ωοθηκών με τη χρήση της ταμοξιφαίνης για τη συντήρηση της γονιμότητας σε καρκινοπαθείς έδειξε ότι αυξάνει την ωρίμανση ωαρίων και εμβρύων σε σύγκριση με τον φυσικό κύκλο και μειώνει τις ακυρώσεις κύκλου. Το συνδυασμένο πρωτόκολλο με ταμοξιφαίνη και γοναδοτροπίνες δίνει αύξηση του αριθμού των κρυοσυντηρημένων ωαρίων και εμβρύων.

Οι αναστολείς της αρωματάσης, όπως η λετροζόλη, καταστέλλουν σημαντικά τα επίπεδα οιστρογόνων στο πλάσμα μέσω της ανταγωνιστικής αναστολής της δραστηριότητας του ενζύμου της αρωματάσης. Η αρωματάση είναι ένα σύμπλοκο ενζύμου του κυτοχρώματος P450 που καταλύει τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης και της τεστοστερόνης στα αντίστοιχα οιστρογόνα την οιστρόνη (E1) και της οιστραδιόλης (E2). Κεντρικά, οι αναστολείς της αρωματάσης απελευθερώνουν στον υποθάλαμο και τον υποφυσιακό άξονα την οιστρογόνο αρνητική ανατροφοδότηση. Αυξάνοντας έτσι την έκκριση της FSH από την υπόφυση, και έτσι διεγείρουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πρόκληση ωορρηξίας. Σε ασθενείς με ευαίσθητους σε οιστρογόνα καρκίνους, το κύριο πλεονέκτημα με την προσθήκη καθημερινά λετροζολίνης και γοναδοτροπίνες στα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών είναι η μείωση των επιπέδων E2 στον ορό.

Όστε να είναι πιο κοντά σε εκείνη που παρατηρείται σε φυσικούς κύκλους δηλαδή τα επίπεδα της οιστραδιόλης E2 <500 pg/mL. Τα πρωτόκολλα διέγερσης που χρησιμοποιούν λετροζόλη παράλληλα με γοναδοτροπίνες προτιμώνται σήμερα έναντι των πρωτοκόλλων ταμοξιφαίνης, καθώς η θεραπεία με λετροζόλη οδηγεί σε μεγαλύτερο αριθμό ωαρίων που λαμβάνονται και γονιμοποιούνται σε σύγκριση με πρωτόκολλα ταμοξιφαίνης.

Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού αρχίζουν να παίρνουν λετροζόλη 5 mg κατά τις πρώτες 2 με 3 ημέρες του εμμήνου κύκλου. Οι γοναδοτροπίνες, η FSH θα χορηγηθεί σε δοσολογία 150-300 IU και θα προστεθεί 2 ημέρες αργότερα. Όλα τα φάρμακα θα διακοπούν την ημέρα της χορήγησης της hCG και η λετροζόλη θα συνεχιστεί μετά την λήψη ωαρίων μέχρι τα επίπεδα της E2 να φτάσουν στα <50 pg / mL. Συμπερασματικά η διέγερση με λετροζόλη με γοναδοτροπίνες σε ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενους όγκους που υποβάλλονται στην διαδικασία της διατήρησης της γονιμότητας είναι ασφαλής και παρέχει παρόμοιο αριθμό ωαρίων και εμβρύων σε σύγκριση με τα πρωτόκολλα της ταμοξιφαίνης. Ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο υψηλής έκθεσης σε οιστρογόνα και μη αυξάνοντας την υποτροπή του καρκίνου βραχυπρόθεσμα.

3.1 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

3.1.1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ (Έναρξη στην Πρώιμη Ωοθηκική Φάση)

Η συμβατική ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση (controlled ovarian stimulation COS) περιλαμβάνει την έναρξη των γοναδοτροπινών από την έμμηνο ρύση είτε με έναν αγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροφινών (GnRH) είτε με ανταγωνιστή GnRH για την καταστολή της πρώιμης εκκριτικής αιχμής της LH. Η διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης συνήθως κυμαίνεται από 9 έως 14 ημέρες. Η επιλογή του συγκεκριμένου

πρωτοκόλλου COS (δηλαδή εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί πρωτόκολλο αγωνιστή ή ανταγωνιστή GnRH) προσδιορίζεται με βάση την προτίμηση του ιατρού και επηρεάζεται από το από το χρόνο που διατίθεται μέχρι την υποβολή στην αντικαρκινική θεραπεία, όταν πρόκειται για διατήρηση γονιμότητας .

Αν και υπάρχουν πολλά διαφορετικά πρωτόκολλα COS που χρησιμοποιούνται, η πλειοψηφία των ασθενών με διάγνωση του καρκίνου υποβάλλονται σε πρωτόκολλο με ανταγωνιστή GnRH, το οποίο πιθανότατα επιτρέπει τη λιγότερη αναβολή για την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η χρήση των ανταγωνιστών της GnRH έχει μειώσει σημαντικά το διάστημα από την έλευση του ασθενή έως την κρυοσυντήρηση εμβρύου / ωοκυττάρου. Ο λόγος για το βραχύτερο χρονικό διάστημα μπορεί να οφείλεται σε μικρότερη καταστολή των ωοθηκών με τη χρήση των GnRH ανταγωνιστών σε σύγκριση με αγωνιστές.

Άλλος λόγος είναι ότι, σε αντίθεση με τους αγωνιστές GnRH, οι GnRH ανταγωνιστές δρουν ταχέως για την καταστολή των υποφυσιακών ορμονών και κυρίως της ωχρινιοποιητικής ορμόνης (LH). Τυπικά, οι ανταγωνιστές GnRH αποτρέπουν την πρόωρη εμφάνιση κύματος LH όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάνει στα 12-14 mm, αυτό συμβαίνει περίπου την 6η ημέρα της διέγερσης με γοναδοτροπίνες.

Αντίθετα, ο αγωνιστής GnRH, στο μακρύ πρωτόκολλο απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την καταστολή των GnRH υποδοχέων (down regulation), πριν την έναρξη των γοναδοτροπινών, η οποία προστίθεται στο συνολικό χρόνο της θεραπείας.

3.1.2 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΩΧΡΙΝΙΚΗΣ ΦΑΣΗΣ (LUTEAL PROTOCOL)

Προκειμένου να μειωθούν οι πιθανές καθυστερήσεις για την θεραπεία του καρκίνου, για τις ασθενείς που βρίσκονται στην ωχρινική φάση του κύκλου κατά την έλευση τους, προτάθηκαν πρωτόκολλα ωχρινόλυσης (για να σταματήσει η παραγωγή προγεστερόνης) και την έναρξη της FSH με την έλευση της εμμήνου ρύσεως. Η χρήση των ανταγωνιστών GnRH προτάθηκε ως μέθοδος για την παλινδρόμηση του ωχρού σωματίου. Οι μελέτες έδειξαν ότι μετά την χορήγηση ανταγωνιστή GnRH στην ωχρινική φάση (π.χ. μία απλή δόση των 3 mg ή 2-3 διαδοχικές ημερήσιες δόσεις 250 µg ανταγωνιστή GnRH), μείωσαν στον ορό τα επίπεδα της προγεστερόνης και σε 2-4 ημέρες ξεκίνησε η έμμηνος ρύση . Ως αποτέλεσμα, η διέγερση των ωοθηκών μπορεί να λάβει χώρα νωρίτερα, χωρίς την αναμονή της κανονικής εμμήνου ρύσεως . Κατά την διέγερση η χορήγηση ανταγωνιστή GnRH πρέπει να γίνεται με τον τυποποιημένο τρόπο για την αποφυγή εμφάνισης πρόωρου κύματος LH . Άλλοι ερευνητές πρότειναν έναν τρόπο να προκειμένου να αρχίσει η έμμηνος ρύση, ανεξάρτητα από τη φάση του εμμηνορρησιακού κύκλου. Αυτό το πρωτόκολλο περιλαμβάνει τη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων (OCPs) για 4-6 ημέρες και τη χρήση ημερήσιας δόσης των 250 µg του ανταγωνιστή GnRH στις τελευταίες 2-3 ημέρες της θεραπείας με OCPs . Σε ένα άλλο πρωτόκολλο, όπου χορηγήθηκαν ταυτόχρονα στην ωχρινική φάση ανταγωνιστές GnRH και οι γοναδοτροπίνες παρατηρήθηκε μικρότερος χρόνος θεραπείας διότι δεν είναι απαραίτητη η αναμονή της εμμήνου ρύσεως. Σε αυτό το πρωτόκολλο, χρησιμοποιήθηκε μόνο ανασυνδυασμένη FSH . Η

σύγκριση της διέγερσης στην ωοθυλακική και ωχρινική φάση οδήγησε σε παρόμοια αποτελέσματα, σε ότι αφορά στη λήψη ωοκυττάρων στην μεταφάση II (ώριμων ωοκυττάρων) καθώς επίσης και συγκρίσιμα ποσοστά γονιμοποίησης.

Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση των Boots και συνεργατών, που περιλάμβανε 682 μελέτες, φάνηκε ότι η διέγερση των ωοθηκών μπορεί με ασφάλεια και αποτελεσματικά να ξεκινήσει σε οποιοδήποτε φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Παρά την αύξηση της διάρκειας της διέγερσης και της συνολικής δόσης των γοναδοτροπινών, η ποσότητα και η ποιότητα των ωοκυττάρων (όπως προκύπτει από τα ποσοστά γονιμοποίησης) δεν διαφέρουν μεταξύ της COS που ξεκινά στην ωχρινική ή ωοθυλακική φάση του κύκλου. Αυτό υποστηρίζει την θεωρία ότι η στρατολόγηση των ωοθυλακίων δεν γίνεται μία φορά κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, αλλά εμφανίζεται με την μορφή πολλαπλών κυμάτων.

Επί του παρόντος, η πιο αποτελεσματική και προσιτή μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας παραμένει η κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων ή εμβρύων. Η διατήρηση της γονιμότητας με κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων ή εμβρύων είναι σχετικά νέα. Ως αποτέλεσμα, η πλειοψηφία των διαθέσιμων δεδομένων για τα αποτελέσματα που περιλαμβάνουν ποσοστά απόδοσης ωοκυττάρων / εμβρύων και ποσοστά γονιμοποίησης ωαρίων δεν είναι επαρκή. Η προαναφερθείσα ανασκόπηση έδειξε σημαντικά αυξημένα ποσοστά γονιμοποίησης ωοκυττάρων σε γυναίκες που ξεκινούν COS στην ωχρινική φάση του κύκλου. Βέβαια θα ήταν δόκιμο να ληφθεί υπ' όψιν ότι οι γυναίκες που ξεκίνησαν την διέγερσή τους στην ωχρινική φάση αντιπροσωπεύονται μόνο από αυτές που έχουν τακτική έμμηνο ρύση (δηλαδή πιθανότητα μη υπογόνιμες), ενώ στην άλλη ομάδα μπορεί να συμπεριλαμβάνονται γυναίκες με ανωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους ή γυναίκες με άλλες καταστάσεις, όπως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, υποθαλαμική αμηνόρροια ή πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, οι οποίες θεωρητικά είναι υπογόνιμες.

Ο αντίλογος σε αυτήν την αντίληψη δόθηκε από μία μελέτη των Martinez και τους συνεργάτες του, όπου διεξήχθη μελέτη στην οποία, εννέα δότριες ωαρίων έλαβαν διέγερση στην ωοθηκική φάση και σε επόμενο χρόνο έλαβαν διέγερση στην ωχρινική φάση. Παρά το μικρό μέγεθος του δείγματος δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε παραμέτρους της διέγερσης ή στα ποσοστά εγκυμοσύνης των ληπτριών.

Ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και γεννήσεων, αποτελέσματα που είναι εξαιρετικά σημαντικά για τους ασθενείς και ενδεχομένως επηρεάζουν την απόφασή τους να επιδιώξουν τη διατήρηση της γονιμότητας, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δηλαδή δυστυχώς δεν είναι διαθέσιμα.

3.1.3 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΥΧΑΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (ΟΨΙΜΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ Ή ΩΧΡΙΝΙΚΗ ΦΑΣΗ) ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Μια άλλη εναλλακτική προσέγγιση είναι η έναρξη της ωοθηκικής διέγερσης ανεξάρτητα από την εμμηνορρυσιακή φάση (δηλ. τυχαία έναρξη COS). Μια μελέτη με τρεις ασθενείς με καρκίνο του μαστού αξιολόγησε την

αποτελεσματικότητα της έναρξης της ωοθηκικής διέγερσης στις εξής ημέρες του κύκλου 11η, 14η και 17η ημέρα και όχι αναμένοντας την εμμηνορυσία. Η χορήγηση ανταγωνιστή GnRH ξεκίνησε όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έφτασε στα 13 mm., αυτού του είδους η διέγερση οδήγησε σε έναν αναμενόμενο αριθμό εμβρύων (7-10 κατεψυγμένα έμβρυα ανά ασθενή). Ενώ σε μία άλλη αναφορά περίπτωσης (case report study), δύο ασθενείς με καρκίνο είχαν επιτυχή COS που ξεκίνησε κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Και στις δύο περιπτώσεις το αποτέλεσμα ήταν η λήψη 12 ωοκυττάρων MII.

Σύμφωνα με μία μελέτη η ωοθηκική διέγερση τυχαίας έναρξης σε όψιμη ωοθυλακική φάση ή ωχρινική φάση παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με την έναρξη στην αρχόμενη ωοθυλακική φάση σε ασθενείς με καρκίνο [50]. Στην προαναφερθείσα μελέτη όταν η ασθενής που προσήλθε βρισκόταν στην όψιμη ωοθυλακική φάση ακολουθήθηκε το ένα από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα:

A. Έναρξη της διέγερσης των ωοθηκών χωρίς ανταγωνιστή GnRH αν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι μικρότερο από 12 mm και παραμένει μικρότερο από 12 mm πριν από ένα αυτόματο κύμα LH (Σχήμα 1c). Μετά το κύμα LH, GnRH ανταγωνιστής αρχίζει όταν το δεύτερο κύμα στρατολόγησης ωοθυλακίων φτάνει στα 12 mm για να αποτρέψει την πρόωρη δευτερογενή αύξηση LH. Εάν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάσει στα 12 mm πριν από το αυτόματο κύμα LH η καταστολή της υπόφυσης με GnRH ανταγωνιστή αρχίζει και συνεχίζεται έως την τελική ωρίμανση των ωοκυττάρων (triggering).

B. Όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάσει σε διάμετρο 18mm., χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης ή αγωνιστή GnRH για τελική ωρίμανση και έναρξη ξανά διέγερσης των ωοθηκών σε 2-3 ημέρες στην ωχρινική φάση. Εάν η ασθενής με καρκίνο παρουσιάζεται στην ωχρινική ή ωορρηκτική φάση ξεκινά την διέγερση των ωοθηκών απουσία ανταγωνιστή GnRH . Παρόμοια με τα συμβατικά COS, η χορήγηση ανταγωνιστή GnRH ξεκινά αργότερα στον κύκλο, όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάσει στα 12 mm για την πρόληψη της πρόωρου δευτερογενούς κύματος LH. Ο αριθμός των λαμβανόμενων ωοκυττάρων και των ώριμων ωαρίων, τα ποσοστά ωριμότητας ωοκυττάρων (αριθμός MII ωοκυττάρων / αριθμός συνολικών ωοκυττάρων), η απόδοση (αριθμός ωοκυττάρων MII / αριθμό των βασικών ωοθυλακίων) και τα ποσοστά γονιμοποίησης ήταν παρόμοια στα πρωτόκολλα αρχόμενης ωοθυλακικής έναρξης με τα πρωτόκολλα τυχαίας έναρξης.

Σε αντίθεση με την προηγούμενη πεποίθηση, η παρουσία του ωχρού σωματίου ή τα επίπεδα της προγεστερόνης της ωχρινικής φάσης δεν φάνηκε να επηρεάζει δυσμενώς την συγχρονισμένη ωοθυλακική ανάπτυξη, τον αριθμό των ώριμων ωαρίων που ανακτήθηκαν και / ή τα ποσοστά γονιμοποίησης. Επειδή συμβαίνει αυτόματη υποχώρηση του ωχρού σωματίου λόγω της κατασταλτικής επίδρασης των αυξανόμενων επιπέδων οιστραδιόλης στην ενδογενή έκκριση LH κατά τη διάρκεια της COS, η παλινδρόμηση του ωχρού σωματίου με ανταγωνιστή GnRH δεν φάνηκε απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της COS. Το

μήκος του κύκλου και η ημερήσια δόση FSH δεν φάνηκε να επηρεάζεται από το επίπεδο προγεστερόνης στον ορό ή από την έναρξη της COS στην πρώιμη ή μέση ωχρινική φάση.

Μετα-ανάλυση που συγκρίνει τυχαίες και συμβατικές εκκινήσεις

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σύμφωνα με τις οδηγίες του PRISMA. Οι βάσεις δεδομένων Medline, Embase.com, Scopus, Cochrane Library και Clinicaltrials.gov αναζητήθηκαν για τον εντοπισμό όλων των πρωτότυπων ερευνών που δημοσιεύθηκαν στα αγγλικά έως τον Ιούλιο του 2020 σχετικά με το θέμα των γυναικών ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών με τυχαία ή συμβατική έναρξη. Ο στόχος ήταν να γίνει σύγκριση των κλινικών αποτελεσμάτων μεταξύ γυναικών ασθενών με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε συμβατικό κύκλο διέγερσης ωοθηκών πρώιμης φάσης έναρξης ωοθυλακίων και εκείνων που υποβλήθηκαν σε κύκλο διέγερσης ωοθηκών τυχαίας έναρξης. Οι μελέτες που δεν είχαν ομάδα σύγκρισης ή περιλάμβαναν γυναίκες που είχαν ήδη υποβληθεί σε χημειοθεραπεία τη στιγμή της διέγερσης των ωοθηκών αποκλείστηκαν. Συμπεριλήφθηκαν συγκεντρωμένα πρωτογενή αναδρομικά δεδομένα από δύο ιδρύματα. Συνολικά, εξετάστηκαν δεδομένα από 10 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 1653 γυναικών. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα ήταν ο αριθμός των ώριμων (μείωσης II) ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιελάμβαναν τη διάρκεια της διέγερσης, τη συνολική δόση των γοναδοτροπινών, τον συνολικό αριθμό των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν, τον ρυθμό γονιμοποίησης και τον αριθμό των εμβρύων ή των ζυγωτών που κρυοσυντηρήθηκαν. Πέντε μελέτες ανέφεραν τον αριθμό των εμβρύων που κρυοσυντηρήθηκαν και τέσσερις ανέφεραν ποσοστά γονιμοποίησης. Οι κύκλοι τυχαίας έναρξης ήταν ελαφρώς μεγαλύτεροι (WMD 0,57 ημέρες, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,0-1,14 ημέρες) και χρησιμοποιούσαν περισσότερες ολικές γοναδοτροπίνες (WMD 248,8 διεθνείς μονάδες, 95 % CI 57,24-440,40) από τους συμβατικούς κύκλους έναρξης. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές στον αριθμό των ώριμων ωαρίων που ανακτήθηκαν (WMD 0,41 ωοκύτταρα, 95 % CI -0,84-1,66), στον αριθμό των συνολικών ωαρίων που ανακτήθηκαν (WMD 0,90 ωοκύτταρα, 95 % CI -0,21-2,02), (WMD -ποσοστά γονιμοποίησης). 0,12, 95 % CI -1,22-0,98), ή αριθμός εμβρύων που έχουν κρυοσυντηρηθεί (WMD 0,12 έμβρυα, 95 % CI -0,98-1,22) μεταξύ των κύκλων τυχαίας έναρξης και συμβατικής έναρξης. Συμπερασματικά, εάν και οι κύκλοι τυχαίας έναρξης μπορεί να συνεπάγονται μεγαλύτερη διάρκεια διέγερσης και να χρησιμοποιούν περισσότερες ολικές γοναδοτροπίνες από τους συμβατικούς κύκλους έναρξης, οι απόλυτες διαφορές είναι μικρές και πιθανόν να μην επηρεάζουν σημαντικά το κόστος θεραπείας. Ο παρόμοιος αριθμός των ώριμων ωαρίων που ανακτήθηκαν, τα ποσοστά γονιμοποίησης και ο αριθμός των εμβρύων που κρυοσυντηρήθηκαν στους δύο τύπους έναρξης υποδηλώνουν ότι δεν διαφέρουν με κανέναν

κλινικά σημαντικό τρόπο. Δεδομένου ότι οι κύκλοι τυχαίας εκκίνησης μπορούν να ξεκινήσουν γρήγορα, μπορεί να βοηθήσουν στη διευκόλυνση της διατήρησης της γονιμότητας για ασθενείς με καρκίνο.

3.1.4 SHANGHAI PROTOCOL-ΔΙΠΛΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ (DOS)

Επίσης ένα σχετικά καινούργιο πρωτόκολλο το λεγόμενο Shanghai Protocol έχει εφαρμογή σε γυναίκες με καρκίνο που χρειαζόμαστε να κάνουμε άμεση διέγερση των ωοθηκών για διατήρηση της γονιμότητας. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο έχει σχεδιαστεί για την κατηγορία της φτωχής απαντήτριας (poor responder). Το πρωτόκολλο αναπτύχθηκε από τον καθηγητή Kuang και την ομάδα του στο Shanghai Ninth People's Hospital. Αυτό το πρωτόκολλο βασίζεται σε διπλή διέγερση κατά τον ίδιο κύκλο, χρησιμοποιώντας λετροζόλη, hMG και αγωνιστή GnRH. Η θεωρία στην οποία βασίζεται είναι στο ότι υπάρχει δεύτερη διέγερση κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, που επιτρέπει την ανάκτηση περισσότερων ωοκυττάρων και με παράλληλη πτώση κινδύνου του OHSS. Επιτρέπει έτσι την διέγερση των ασθενών δύο φορές κατά τη διάρκεια ενός κύκλου. Το πρωτόκολλο βασίζεται στην αρχική διέγερση με λετροζόλη 2,5 mg και clomid 25 mg από τη δεύτερη ημέρα του κύκλου, για τις πρώτες 4 ημέρες. Την 6^η ημέρα 6, λετροζόλη αντικαθίσταται με hMG, 150 IU για κάθε δεύτερη ημέρα ενώ συνεχίζεται και το clomid. Η παρακολούθηση γίνεται με υπερηχογράφημα και μέτρηση της οιστραδιόλης (E2) στον ορό για να προσδιοριστεί η ημέρα χορήγησης αγωνιστή GnRH, η οποία προκαλεί το τελικό στάδιο ωρίμανσης ωοκυττάρων και μας οδηγεί στον προγραμματισμό της ωοληψίας. Σε όλα τα έμβρυα που αναπτύσσονται γίνεται κρυοσυντήρηση. Η δεύτερη διέγερση, ξεκινά 2-3 ημέρες μετά την πρώτη συλλογή και χρησιμοποιείται η χρήση λετροζόλης 2,5 mg και HMG 225 IU κάθε μέρα. Μετά από 7-8 ημέρες χορήγησης πραγματοποιείται υπερηχογράφημα για παρακολούθηση της πορείας. Όταν το κύριο ωοθυλάκιο φθάσει στη διάμετρο 14 mm, η λετροζόλη διακόπτεται ενώ η hMG εξακολουθεί να συνεχίζει σε δόση 225 IU. Η τελική ωρίμανση ωοθυλακίων διεγείρεται και πάλι από αγωνιστή GnRH και ακολουθείται από τη συλλογή ωοθυλακίων 32-36 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Και πάλι, σε όλα τα διαθέσιμα έμβρυα γίνεται κρυοσυντήρηση. Αυτό το μοναδικό πρωτόκολλο διέγερσης εξαλείφει τον κίνδυνο του OHSS και επιτρέπει την ανάκτηση περισσότερων ωαρίων από την ασθενή.

Μπορεί η ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών (COH) για τη διατήρηση της γονιμότητας να διεξαχθεί αποτελεσματικά σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού χωρίς να επιδεινωθεί η πρόγνωσή τους;

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας το MEDLINE (βάση δεδομένων PubMed), το EMBASE και τη βιβλιοθήκη Cochrane. Η COH με τη συγχορήγηση λετροζόλης καταστέλλει τα επίπεδα οιστραδιόλης χωρίς να επηρεάζει σημαντικά την απόδοση των ωαρίων ή να μειώνει τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο. Το COH μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης κατά μια τάξη μεγέθους πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Υπάρχει ανησυχία σχετικά με την επίδραση των υπερφυσιολογικών επιπέδων οιστραδιόλης σε γυναίκες με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου του μαστού. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε ως προς τα ποσοστά υποτροπής και τα ποσοστά θνησιμότητας που σχετίζονται με τον καρκίνο. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης καταγράφηκαν για διαφορετικά πρωτόκολλα διέγερσης. Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε ως προς τον συνολικό αριθμό των ωοκυττάρων που συλλέχθηκαν και την αναλογία των ώριμων ωαρίων. Η κύρια έκβαση ήταν θνησιμότητα/υποτροπή σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού Σταδίου I-IIIΒ που υποβλήθηκαν σε COH στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, πριν από τη χημειοθεραπεία. Λόγω του μικρού αριθμού διαθέσιμων RCTs, συμπεριλήφθηκαν άλλοι τύποι μελέτης. Η τελευταία ηλεκτρονική αναζήτηση διεξήχθη τον Απρίλιο του 2016. Δύο προοπτικές μη τυχαιοποιημένες μελέτες ανέφεραν υποτροπές και ποσοστά θνησιμότητας που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού σε 397 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, εκ των οποίων οι 149 υποβλήθηκαν σε COH. Δώδεκα μελέτες ανέφεραν τις μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης σε 882 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε COH με συγχορήγηση λετροζόλης. Τέσσερις μελέτες συνέκριναν την απόδοση ωαρίων 248 γυναικών που υποβλήθηκαν σε COH συν λετροζόλη με 254 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε τυπική COH. Δύο μελέτες συνέκριναν τις μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και την απόδοση των ωαρίων σε 61 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε COH με συγχορήγηση ταμοξιφαίνης και 49 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε COH χωρίς ταμοξιφαίνη. Μια μελέτη συνέκρινε τη συγχορήγηση λετροζόλης και ταμοξιφαίνης και μια άλλη μελέτη συνέκρινε τη συγχορήγηση λετροζόλης και αναστροζόλης. Η αναζήτηση εντόπισε 1002 εγγραφές από τις οποίες οι 15 συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Δεν υπήρξε ένδειξη μείωσης των ποσοστών επιβίωσης χωρίς υποτροπή στις δύο μελέτες γυναικών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν COH με συγχορήγηση λετροζόλης σε σύγκριση με γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε διαδικασίες διατήρησης της γονιμότητας. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες ανέφερε υποτροπές σε 6/120 (5,0%) γυναίκες που έλαβαν COH συν λετροζόλη σε σύγκριση με 12/217 (5,5%) γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε COH (μέση

παρακολούθηση 5,0 έναντι 6,9 ετών, αναλογία κινδύνου για υποτροπή 0,77, 95%CI 0,28-2,13). Συμπεράσματα σχετικά με γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έλαβαν ταμοξιφαίνη κατά τη διάρκεια της COH δεν μπόρεσαν να γίνουν λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης (338-829 pg/ml) κατεστάλησαν από τη λητροζόλη όταν ξεκίνησαν τις Ημέρες 2-3, χωρίς μείωση στην απόδοση των ωαρίων. Η ταμοξιφαίνη δεν καταστέλλει τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, αλλά μπορεί να μεταφέρει προστασία μέσω της ανασταλτικής της δράσης στον υποδοχέα οιστρογόνου. Οποιοσδήποτε δηλώσεις σχετικά με την ασφάλεια της COH σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό μελετών παρατήρησης. Αποδεικτικά στοιχεία υψηλής ποιότητας είναι απίθανο να είναι διαθέσιμα για ηθικούς και πρακτικούς λόγους. Ενώ τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν μείωση της επιβίωσης χωρίς νόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή επίδραση. Οι καρκίνοι του μαστού είναι ετερογενείς ως προς το γενετικό τους προφίλ και την κατάσταση υποδοχέα, γεγονός που καθιστά τα αποτελέσματα των μελετών δύσκολο να γενικευτούν σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Η επίπτωση των αλλαγών σε άλλα επίπεδα ορμονών, όπως τα ανδρογόνα, οι προγεστίνες ή ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας δευτερογενής σε COH σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού δεν έχει ποσοτικοποιηθεί.

3.2 ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ



Ο αριθμός των ωαρίων που μπορούν να συλλεχθούν μετά από τη φαρμακευτική διαδικασία διέγερσης των ωοθηκών, φαίνεται να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας. Τελικά, όποιο πρωτόκολλο και αν ακολουθήσει η γυναίκα, όταν τα ωοθυλάκια έχουν μεγαλώσει ικανοποιητικά σε μέγεθος και παράγουν ικανοποιητικά επίπεδα οιστραδιόλης, θα της ζητηθεί να κάνει την ένεση χοριακής γοναδοτροπίνης συνήθως κάποια βραδινή ώρα (32-36 ώρες πριν την προγραμματισμένη) ωοληψία. Ακολουθεί μια ημέρα χωρίς ενέσεις και την επομένη προγραμματίζεται η ωοληψία. Η χρήση ταμοξιφαίνης και λετροζόλης για λίγες μέρες ώστε να επιταχυνθεί η διέγερση των ωοθηκών δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση της ασθενούς. Η ωοληψία, γίνεται 32-36 ώρες μετά την ένεση της χοριακής γοναδοτροπίνης. Για να γίνει η ωοληψία, προσαρμόζεται ένας οδηγός στην διακολπική κεφαλή του υπερηχοτομογράφου, δια μέσου του οποίου διέρχεται μια βελόνα που συνδέεται με σύστημα αναρρόφησης. Υπό την υπερηχογραφική καθοδήγηση, η βελόνα προωθείται δια των κολπικών τοιχωμάτων στις ωοθήκες, παρακεντώνται τα ωοθυλάκια και αναρροφούνται. Το υγρό αυτό εξετάζεται στο μικροσκόπιο από τον εμβρυολόγο και ανευρίσκονται τα ωάρια που περιέχονται σε αυτό. Όταν το ωάριο καταψύχεται, οι κρύσταλλοι πάγου που σχηματίζονται μπορεί να καταστρέψουν την ακεραιότητα του κυττάρου. Για να αποφευχθεί αυτό, τα ωάρια πρέπει να είναι αφυδατωμένα, πριν από την κατάψυξη. Η μιτωτική άτρακτος, τα φλοιώδη κοκκία και η διάφανη ζώνη είναι οι δομές που είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένες στον κίνδυνο της κατάψυξης. Ωστόσο, με τη χρήση ειδικών τεχνικών κατάψυξης, περίπου το 70 τοις εκατό των κρυοσυντηρημένων ωαρίων επιβιώνουν από την διαδικασία της κατάψυξης-απόψυξης και αυτό το ποσοστό μπορεί να φτάσει έως και στο 90

τοις εκατό. Γενικά τα ωάρια που καταψύχονται βρίσκονται στο στάδιο της μετάφασης II της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης του κυτταρικού κύκλου. Στην συνέχεια προστίθενται σε ειδικό υλικό κρυοσυντήρησης με εξαιρετικά υψηλή συγκέντρωση κρυοπροστατευτικού και με ταχύτατους χειρισμούς εμβαπτίζονται σε υγρό άζωτο με αποτέλεσμα τη μετάβασή τους σε υαλώδη φάση. Με τον τρόπο αυτό αποτρέπεται η δημιουργία κρυστάλλων πάγου στο εσωτερικό των κυττάρων που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Τέλος, αποθηκεύονται σε δοχεία υγρού αζώτου μέχρι να χρησιμοποιηθούν σε προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σε τυχαιοποιημένες μελέτες, το ποσοστό εγκυμοσύνης με κρυοσυντηρημένα ώριμα ωάρια ήταν παρόμοιο με αυτό των φρέσκων ωαρίων. Δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης ανέφεραν αποδεκτά ποσοστά επιτυχίας με ελάχιστα χαμηλότερα από ό, τι με τα φρέσκα ωάρια. Με βάση τα στοιχεία αυτά, οι εταιρίες της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) και η Εταιρεία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας (SART) κατέληξαν το 2013 στο εξής συμπέρασμα: Ότι η κρυοσυντήρηση των ώριμων ωαρίων είναι μια εύλογη επιλογή για τη διατήρηση της γονιμότητας όταν υποδεικνύεται ιατρικά και η κρυοσυντήρηση του εμβρύου δεν είναι δυνατή.

Οι δύο μέθοδοι κρυοσυντήρησης είναι :

- η τεχνική "αργής κατάψυξης" (slow freezing)
- η υαλοποίηση (vitrification)

Η τεχνική της κρυοσυντήρησης ωαρίων με την μέθοδο της υαλοποίησης (vitrification) έχει αναπτυχθεί πρόσφατα και είναι πολλά υποσχόμενη για την αποτελεσματικότητά της. Στην υαλοποίηση έχουμε την μετατροπή υγρού σε στερεο χωρίς σχηματισμό κρυστάλλων πάγου με τη χρήση ενός πολύ "γρήγορου ψυκτικού" και κρυοπροστατευτικών. Σε μια μετα-ανάλυση του 2013, στη σύγκριση των δυο μεθόδων, η υαλοποίηση συνδυάστηκε με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης των ωαρίων, τη γονιμοποίηση και την εμφύτευση. Δυστυχώς στην περίπτωση που η ασθενής θα πρέπει να ξεκινήσει χημειοθεραπεία είναι απαραίτητη η συλλογή των ωαρίων σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνολικά ο χρόνος που χρειάζεται για να λάβει η γυναίκα τη φαρμακευτική αγωγή , να ληφθούν τα ωάρια και να κρυοσυντηρηθούν είναι δεκατέσσερις μέρες.

3.3 ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΟΘΗΚΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ



Προς το παρόν, η κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού φαίνεται μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος παροχής στον καρκινοπαθή ρεαλιστική πιθανότητα διατήρησης της γονιμότητας. Η κρυοσυντήρηση των λωρίδων του φλοιού των ωοθηκών αναδείχθηκε πρόσφατα ως μια εύκολη, γρήγορη και φθηνή τεχνική και έχει ήδη δώσει τις δύο πρώτες ζωντανές γεννήσεις . Η ιδέα της κρυοσυντήρησης του ωοθηκικού ιστού βασίζεται στο εύρημα ότι ο φλοιός των ωοθηκών φιλοξενεί αρχέγονα ωοθυλάκια που είναι πιο ανθεκτικά στον κρουοτραυματισμό από τα ώριμα ωάρια, επειδή τα ωοκύτταρα που περιέχουν έχουν σχετικά ανενεργό μεταβολισμό και στερούνται ατράκτου μεταφάσεως, διαφανούς ζώνης και κορμού. Οι κλινικές ενδείξεις είναι σχεδόν ταυτόσημες με εκείνες για το ωάριο, αλλά υπάρχουν λιγότεροι υλικοτεχνικοί περιορισμοί και υπάρχει μεγαλύτερο δυναμικό γονιμότητας, λόγω του πολύ μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων που διατηρούνται. Η βιωσιμότητα των ωοθυλακίων μετά από κρυοσυντήρηση και απόψυξη έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες. Οι κίνδυνοι της κρυοσυντήρησης ιστού ωοθηκών περιλαμβάνουν την επανεμφύτευση του πρωτοπαθούς όγκου, τον κακοήγη μετασχηματισμό και τους κινδύνους που σχετίζονται με την επεμβατικότητα της διαδικασίας. Η λήψη του ωοθηκικού ιστού μπορεί να πραγματοποιηθεί με λαπαροσκόπηση. Συνήθως γίνεται προγραμματισμός λίγο μετά τη διάγνωση της κακοήθειας και δεν απαιτεί ορμονική διέγερση. Η μέθοδος περιλαμβάνει την επανεμφύτευση του φλοιώδους ωοθηκικού ιστού στην πυελική κοιλότητα με ορθοτοπική ή ετεροτοπική τεχνική. Πιο αναλυτικά η ορθοτοπική τεχνική είναι η εμφύτευση εντός της πυελικής κοιλότητα στην υπόλοιπη ωοθήκη ή κοντά σε αυτήν ή

γενικά στο περιβάλλον της μήτρας. Ετεροτοπική είναι η εμφύτευση έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Φυσική σύλληψη μπορεί να επιτευχθεί μέσω της ορθοτοπικής μεταμόσχευσης ωθηκικού ιστού, με την προϋπόθεση ότι οι σάλπιγγες διατηρούνται χωρίς να έχουν δεχτεί κάποια παρέμβαση.

Υπάρχουν ουσιαστικά δύο τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με την παρουσία ή όχι τουλάχιστον της μιας ωθήκης:

1) Εάν η μία ωθήκη είναι παρούσα, η τεχνική αρχίζει με αποφλοίωση της ωθήκης. Ένα μεγάλο κομμάτι του ωθηκικού φλοιού απομακρύνεται για να υπάρχει πρόσβαση στο μυελό και στο αγγειακό της δίκτυο. Κομμάτια ωθηκικού ιστού θα σταθεροποιηθούν με τη χρήση ραμμάτων 7-0 ή 8-0 προπυλενίου σύμφωνα με μικροχειρουργικές τεχνικές. Αυτή η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί με λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία.

2) Εάν και οι δύο ωθήκες είναι απύσες, ένα περιτοναϊκό παράθυρο μπορεί να δημιουργηθεί αρχικά να γίνει η πρόκληση αγγειογένεσης. Η τομή για αυτό το περιτοναϊκό παράθυρο θα γίνει στο πρόσθιο φύλλο του ευρύ συνδέσμου σε μια περιοχή όπου τα οπισθοπεριτοναϊκά αγγεία είναι ορατά. Γενικότερα συστάσεις των τελευταίων χρόνων άλλαξαν ριζικά τις διαδικασίες στην λήψη του ωθηκικού ιστού. Πιο σημαντική κρίνεται η σύσταση λήψη βιοψίας πάχους 1-1,5 mm από τον φλοιό των ωθηκών. Αρχέγονα ωθυλάκια μπορεί να βρεθούν σε μια απόσταση 0,8 mm από το μεσοθήλιο. Η μεταμόσχευση του κατεψυγμένου-αποψυγμένου ωθηκικού ιστού έχει αποδειχθεί ότι παρέχει αποκατάσταση της λειτουργίας των ωθηκών και αποκαθιστά την γονιμότητα. Τέλος φαίνεται ότι η διάρκεια ζωής των ωθηκικών μοσχευμάτων είναι περισσότερη από ότι αναμένεται. Έχει αναφερθεί ότι η λειτουργία των ωθηκών μπορεί να παραμείνει για 7 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση νωπού ή κρυοδιατηρημένου ωθηκικού ιστού, αλλά θα πρέπει να θεωρούμε ότι η μέση διάρκεια είναι 4 -5 χρόνια. Περιοριστικοί παράγοντες με αυτή τη μέθοδο είναι ότι παραμένει σε πειραματική κατάσταση, η διαθεσιμότητα της διαδικασίας σε λίγα μόνο επιλεγμένα κέντρα και η περιορισμένη διάρκεια ζωής των μοσχευμάτων ωθηκών.



3.4 ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ

Η πιο αποτελεσματική προσέγγιση μέχρι σήμερα είναι η κρυοσυντήρηση εμβρύου. Το ανθρώπινο έμβρυο είναι πολύ ανθεκτικό στις βλάβες που προκαλούνται από την κρυοσυντήρηση. Η διαδικασία περιλαμβάνει την λήψη ωαρίων από τη γυναίκα και την *in vitro* γονιμοποίηση με το σπέρμα του συντρόφου ή του δότη της. Τα έμβρυα στη συνέχεια εκτίθενται σε κρυοπροστατευτικά και αποθηκεύονται σε χαμηλές θερμοκρασίες. Κατά τη λήψη της απόφασης για χρήση του κρυοσυντηρημένου εμβρύου, πραγματοποιείται απόψυξη και η γυναίκα ακολουθεί τις οδηγίες του πρωτόκολλου για την εμφύτευση. Το ποσοστό επιβίωσης των εμβρύων μετά την απόψυξη κυμαίνεται από 35% έως 90%, ενώ τα ποσοστά εμφύτευσης είναι μεταξύ 8% και 30%. Εάν υπάρχουν πολλά έμβρυα διαθέσιμα για κρυοσυντήρηση, τα σωρευτικά ποσοστά εγκυμοσύνης μπορεί να είναι περισσότερα από 60%. Τα ποσοστά παράδοσης ανά εμβρυομεταφορά με χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων αναφέρεται ότι κυμαίνονται από 18% έως 20%. Αυτή η προσέγγιση, ωστόσο, απαιτεί εξωσωματική γονιμοποίηση και έναν συμμετέχοντα άνδρα σύντροφο. Εάν ανακτηθούν πολλά ώριμα ωοκύτταρα, υπάρχει η ευκαιρία να πραγματοποιηθούν αρκετές προσπάθειες εμβρυομεταφοράς από έναν μόνο κύκλο. Οι επιλογές λήψης ωαρίων για γυναίκες με καρκίνο που εξετάζουν το ενδεχόμενο της κρυοσυντήρησης εμβρύου πρέπει να εξεταστούν στο πλαίσιο του κατά πόσο ο όγκος είναι ευαίσθητος στα οιστρογόνα. Για κάθε γυναίκα μετά από καρκίνο που εξετάζει το ενδεχόμενο κρυοσυντήρησης εμβρύου, απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση και θα εξαρτηθεί από το αν έχει ήδη ολοκληρώσει τη θεραπεία, καθώς και από τα ειδικά χαρακτηριστικά του τύπου του όγκου. Η μετα-ανάλυση μελετών που συγκρίνουν φυσικούς, τροποποιημένους φυσικούς και προγραμματισμένους κύκλους αποδεικνύει ότι δεν υπάρχει ένα βέλτιστο σχήμα, οπότε μέχρι να προκύψουν περαιτέρω ενδείξεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Η χρήση τεχνητής ωοθήκης η οποία θα φέρει τα ωοθυλάκια είναι μια σκέψη. Η δημιουργία μιας τέτοιας ωοθήκης, θα έχει το προτέρημα αποφυγής διασποράς καρκινικών κυττάρων, ιδιαίτερες σε περιπτώσεις ατόμων με αιματολογικές κακοήθειες ή γυναικών που φέρουν γονιδιακές μεταλλάξεις, όταν επανατοποθετηθεί η ωοθήκη στον οργανισμό. Μέχρι στιγμής τα πειράματα έχουν γίνει σε ποντίκια χρησιμοποιώντας ινώδεις ιστούς για να αποθηκεύονται τα ωοθυλάκια. Μια ακόμα πολύ βασική προσπάθεια είναι η *in vitro* αφαίρεση πρώιμων κυττάρων από την ωοθήκη και η μετατροπή τους σε ωοθυλάκια. Η μέθοδος αυτή θα είναι πιο ωφέλιμη σε άτομα που δεν έχουν χρόνο να υποβληθούν σε φαρμακευτική διέγερση ωοθηκών αλλά και θα γλυτώνουν τις παρενέργειες των φαρμάκων. Ακόμη θα φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε γυναίκες που δεν κατάφεραν να κρυοσυντηρήσουν γενετικό υλικό και έχουν υποστεί φαρμακευτική εμμηνόπαυση. Επίσης παρόμοια τεχνική είναι και η δημιουργία βλαστοκυττάρων ωοθήκης. Τέλος, υπάρχουν ζητήματα τα οποία είναι θέμα χρόνου να απαντηθούν π.χ. πόσο καιρό μπορεί να κρυοσυντηρηθεί το γενετικό υλικό. Πρόσφατα αναφέρθηκε απόκτηση τέκνου με τη χρήση κρυοσυντηρημένου σπέρματος από σαράντα έτη, τονίζοντας μάλιστα τη διατήρηση του γενετικού υλικού με συνθήκες αζώτου, που πια θεωρούνται απαρχαιωμένες τεχνικές.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΝΟΨΗ ΜΔΕ

Με βάσει τα δεδομένα της παρούσας εργασίας μπορούμε να συμπεράνουμε πως ο καρκίνος του μαστού αποτελεί ανασταλτικός παράγοντας όσο αναφορά την γονιμότητα της γυναίκας. Γι ' αυτό άλλωστε απαιτείται η συνεχής εύρεση των κατάλληλων μεθόδων και πρακτικών για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν. Η διατήρηση της γονιμότητας στις ευπαθείς αυτές ομάδες είναι υψίστης σημασίας, αν αναλογιστούμε ότι η μητρότητα είναι ένα συναίσθημα που η κάθε γυναίκα θα ήθελε να νιώσει. Διαχρονικά έχουν παρουσιαστεί διάφορες τεχνικές που συμβάλλουν στην διατήρηση της γονιμότητας. Από ' ότι φαίνεται η κρυοσυντήρηση εμβρύου είναι η πιο καθιερωμένη στρατηγική διατήρησης της γονιμότητας, αφού παρέχει 25-35% πιθανότητα εγκυμοσύνης. Στον αντίποδα, η κατάψυξη ωαρίων φαίνεται να είναι η προτιμότερη καθώς αποτελεί λύση σε ασθενείς που είναι άγαμοι και σε όσους δεν επιθυμούν δότη σπέρματος. Το κρυοσυντηρημένο έμβρυο μπορεί ακόμη να αποτελέσει ένα μελλοντικό πρόβλημα για το ζευγάρι .απο την μία πλευρά την γυναίκα που επιδιώκει την τεκνοποίηση γιατί αυτό το έμβρυο είναι η μόνη της ελπίδα να αποκτήσει παιδί, ενώ ο πρώην σύντροφος χωρίς να έχει κάποιο ανάλογο πρόβλημα, πέρα από ίσως ηθικά διλήμματα . Εν κατακλείδι, ο αυξανόμενος αριθμός νεαρών επιζώντων από καρκίνο με ευνοϊκά αποτελέσματα καθορίζει την ανάγκη για μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση. Έτσι, οι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με αυτόν τον τομέα θα πρέπει να εστιάσουν στο γεγονός ότι οι νέοι ασθενείς δεν θα ανησυχούν πλέον μόνο για την επιβίωση τους από τον καρκίνο αλλά και στο ότι θα θέλουν να διατηρήσουν την πλήρη αναπαραγωγική τους λειτουργία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Γυναικολογική Ογκολογία, Στέλιος Κ. Φωτίου, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης
- Μαιευτική & Γυναικολογία, Roger P. Smith , Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Carcinoma of the Breast. Washington, DC: ACOG; 1991. ACOG Technical Bulletin 158
- Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer. N Engl J Med 1992; 327:319, 390, 473
- Marchant DJ, Sutton SM. Use of mammography- United States 1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990;39:621
- Pregnancy as a prognostic indicator after breast cancer diagnosis according to the hormonal status of tumors,01/2013, H.Azim, Journal of Clinical Oncology
- Is estradiol a necessary measurement for screening ovarian function in women with breast cancer? A. Papakonstantinou,2016, Journal of Clinical Oncology
- Safety of fertility preservation and ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in women with breast cancer, a retrospective study, A.Azim, 06/2014, Journal of Clinical Oncology
- Preservation of fertility after administration of aromatase inhibitors and ovarian stimulation in women with breast cancer, K. Oktay, 2015, Journal of Clinical Oncology
- Gonadotropin suppression to prevent ovarian damage from chemotherapy, Elgindy et al, 2013 (obstetrics and gynecology)
- Peccatori et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013
- Clinical management planning for fertility preservation in female cancer patients ESHRE 2011
- Cancer Facts & Figures 2018 American Cancer Society
- WHO 10 facts on cancer
- Controlled ovarian stimulation protocols for assisted reproduction: a network meta -analysis Cochrane Systematic Review - Intervention - Protocol Version published: 09 March 2017
- ESMO Commentary: Preserving fertility in breast cancer patients: new promises 2015
- Kutluk Oktay, Brittany E. Harvey, Ann H. Partridge, Gwendolyn P. Quinn, Joyce Reinecke, Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update 2018

- Fertility and women with cancer. American Cancer Society.
<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/sexualsideeffectsinwomen/fertilityandwomenwithcancer/fertility-and-women-with-cancerhow-cancer-treatments-affect-fertility>. Accessed Sept. 2, 2016.
- KA Rodriguez-Wallberg and I Wikander Predictive value of serum anti-Mullerian hormone (AMH) in the outcome of emergency fertility preservation treatments indicated by breast cancer DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P2-12-05 Published February 2017
- S. Lee, S. Ozkavukcu, E. Heytens, F. Moy, R.M. Alappat, K. Oktay Anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictors for embryo/oocyte cryopreservation cycle outcomes in breast cancer patients stimulated with letrozole and follicle stimulating hormone J Assist Reprod Genet, 28 (2011), pp. 651-656
- Byrne, J., Fears, T.R., Gail, M.H. et al. (1992) Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. American Journal of Obstetrics and Gynecology 166, 788-793.
- Treatment of breast cancer during pregnancy. American Cancer Society.
- <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-treatingduring-pregnancy>. Accessed Sept. 1, 2016.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. Obstetrics & Gynecology. 2012;119:666.
- The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. Fertility and Sterility. 2013;99:37.
- Jensen JR, et al. Fertility preservation. Mayo Clinic Proceedings. 2011;86:45.
- Plante M. Fertility-sparing surgery for cervical cancer. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed Sept. 1, 2016.
- Sonmezer M, et al. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic treatment of gonadal resection. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed Sept. 1, 2016.
- Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? Fertil Steril 2012;98:961-64.e1.
- Robertson AD, Missmer SA, Ginsburg ES. Embryo yield after in vitro fertilization in women undergoing embryo banking for fertility preservation before chemotherapy. Fertil Steril 2011;95:588-91.

- Cardonick EH. Overview of fertility and pregnancy in cancer survivors. [http://www .uptodate.com /home](http://www.uptodate.com/home). Accessed Sept. 1, 2016.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028211000045>
- <https://almazois.gr/>
- <https://www.endometriosis-gr.eu/nea-gia-ti-gonimotita/diatirisi-gonimotitas-karkinos-mastou/>
- <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13562>
- www.seer.cancer.gov.2008
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=fertility+preservation>
- <https://www.e-nomothesia.gr/>