

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΑΜΒΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

---

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Διατήρηση γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο»

ΜΑΡΙΑ ΕΛΛΗ ΚΑΣΤΡΙΚΑ

ΜΑΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2018



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

«Ποτέ μην επιτρέψετε να βασιλεύει στη ζωή σας η διχοτόμηση, μια διχοτόμηση στην οποία μισείτε το επάγγελμά σας και ευχαριστιέστε μόνο τον ελεύθερο χρόνο σας. Ψάξτε για μια κατάσταση στην οποία η εργασία θα σας δώσει όλη την ευτυχία που σας χαρίζει και ο ελεύθερος χρόνος σας.»

Πάμπλο Πικάσο

Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή μου Κωνσταντίνο Νταφόπουλο για την αμέριστη βοήθεια και στήριξη του στην διπλωματική μου εργασία.

Μα πάνω από όλα τον μικρό μου γιο Γιάννο, για τις ώρες που περάσαμε να κάνουμε αυτήν την εργασία κυριολεκτικά μαζί. Για τις ώρες που αποκοιμήθηκε στην αγκαλιά μου γράφοντας εγώ την εργασία μου.

ΜΑΡΙΑ ΕΛΛΗ ΚΑΣΤΡΙΚΑ

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Αποφοίτησα από το ΑΤΕΙ Δ.Μακεδονίας του τμήματος Μαιευτικής το 2013, με βαθμό 8,85 (ΑΡΙΣΤΑ). Η πρακτική μου άσκηση έγινε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Από το 2013 εργάζομαι σε μεγάλο γυναικολογικό ιατρείο μέχρι και σήμερα. Παράλληλα είμαι εξωτερική συνεργάτης του ΙΑΣΩ Θεσσαλίας και της Astraia.

Κύριο κομμάτι της ειδίκευσης και δραστηριότητας μου έχει να κάνει με το μητρικό θηλασμό και αυτό με έχει φέρει κοντά στην πιστοποίηση μου σαν IBLC.

Λοιπές πιστοποιήσεις μου είναι το ALSO, NLS, IAIM.

Μέλος της Ελληνικής Καρδιοκοτογραφικής Εταιρίας και του ISUOG.

## «ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

**ΜΑΡΙΑ ΕΛΛΗ ΚΑΣΤΡΙΚΑ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Επιβλέπων:** **Κωνσταντίνος Νταφόπουλος,**  
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- Σύμβουλος :** **Χριστίνα Μεσσήνη,**  
Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- Μέλος :** **Μαρία Σάτρα,**  
ΕΔΙΠ του Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Περίληψη

Η διάγνωση του καρκίνου αποτελεί αναπάντεχο γεγονός στη ζωή ενός ατόμου. Η αύξηση της αναπαραγωγικής ηλικίας φέρνει περισσότερες γυναίκες αντιμέτωπες με την πιθανότητα διάγνωσης μιας κακοήθειας, με παράλληλο κίνδυνο την απώλεια της ικανότητας τους για τεκνοποίηση. Η σωστή ενημέρωση για τις διαθέσιμες επιλογές σε τέτοιες περιπτώσεις είναι απαραίτητη.

Η διατήρηση της γονιμότητας είναι συχνά δυνατή σε γυναίκες. Για να διατηρείται όλο το φάσμα των επιλογών που υπάρχουν, η συζήτηση πρέπει να ξεκινά νωρίς, πριν την έναρξη της θεραπείας. Η αύξηση των ποσοστών επιβίωσης σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο και η βελτίωση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν οδηγήσει σε αυξανόμενη χρήση διαφορετικών μεθόδων διατήρησης της γονιμότητας. Η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS) για την κρυοσυντήρηση ώριμων ωοκυττάρων ή η κρυοσυντήρηση των εμβρύων έχει τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας, επομένως θεωρείται η προτιμώμενη μέθοδος. Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού μέσω της λαπαροσκοπικής χειρουργικής είναι μια ενεργητική επιλογή όταν δεν υπάρχει χρόνος. Παράλληλα μας δίνεται η δυνατότητα της ωρίμανση πρωτογενών ωοθυλακίων (IVM). Η μεταφορά ωοθηκών (oophoroepoxy technique) εκτός του πεδίου, σε περίπτωση πυελικής ακτινοβολίας είναι μία επιλογή καθώς και η συντηρητική χειρουργική σε κάποιες περιπτώσεις γυναικολογικών καρκίνων. Η φαρμακευτική προστασία ωοθηκών κατά την διάρκεια της θεραπείας, δεν έχει σαν μέθοδος ακόμη επαρκή στοιχεία για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της.

Η ενημέρωση από τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο είναι σημαντική. Οι διάφορες τεχνικές που εφαρμόζονται έχουν υψηλά ποσοστά επιτυχίας.

## Summary

Diagnosis of cancer is an unexpected event in a person's life. Increasing reproductive age brings more women into the possibility of diagnosing a malady, with the risk of losing their ability to become pregnant. The correct update for the available options in such cases it is necessary.

Maintain fertility is often possible in women. In order to preserve the full range of options available, the discussion should start early, before starting treatment. Increased survival rates in women with cancer and improved assisted reproductive techniques have led to increased use of different methods of maintaining fertility. Controlled ovarian stimulation (COS) for cryopreservation of mature oocytes or cryopreservation of embryos has the higher success rates, therefore considered the preferred method. Cryopreservation of ovarian tissue through laparoscopic surgery is an energetic option when there is no time. At the same time, we are able to mature primary follicles (IVM). Oophoropexy technique outside the field in the case of pelvic irradiation is an option as well as conservative surgery in some cases of gynecological cancers. The pharmaceutical protection of the ovaries during treatment does not yet have sufficient data to establish its effectiveness.

Informing for health professionals about the maintenance of fertility in women diagnosed with cancer is important. The various of techniques applied have high success rates.

## Περιεχόμενα

<b>Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.</b> .....	8
1.1 Η βάση θεμελίωσης του δικαιώματος στην αναπαραγωγή. ....	8
<b>Κεφάλαιο 2. Συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.</b> .....	9
2.1 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας στο γυναικείο πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας. ....	9
2.2 Δημογραφικά στοιχεία καρκίνου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. ....	13
<b>Κεφάλαιο 3 Μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας στην γυναίκα. ...</b>	15
3.1 Πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών.....	15
3.2 Κρυοσυντήρηση ωαρίων .....	23
3.3 Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού. ....	25
3.4 Ωρίμανση ωαρίων - In vitro maturation (IVM).....	27
3.5 Φαρμακευτική προστασία ωοθηκών .....	28
3.6 Κρυοσυντήρηση εμβρύων.....	29
<b>Κεφάλαιο 4 Σύνοψη ΜΔΕ</b> .....	31
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	34



## Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.

### 1.1 Η βάση θεμελίωσης του δικαιώματος στην αναπαραγωγή.

Έχει επικρατήσει η άποψη ότι το δικαίωμα στην αναπαραγωγή είναι μια έκφραση της ελεύθερης επιλογής ενός ατόμου στην γονεϊκότητα. Η κατοχύρωση αυτού, αναγνωρίζει το δικαίωμα προσφυγής στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή σε περιπτώσεις που τα άτομα δεν μπορούν να αποκτήσουν παιδιά με φυσικό τρόπο, εξαιτίας κάποιου προβλήματος.

Κατά επέκταση, το άτομο έχει την ελευθερία να καθορίσει το χρονικό διάστημα που θα επιλέξει να τεκνοποιήσει και να δημιουργήσει την οικογένεια του. Βάση των άρθρων του συντάγματος, αυτό υποστηρίζεται είτε στο δικαίωμα της ελεύθερης ανάπτυξης της προσωπικότητας παράγραφος 5.1 άρθρο 11 του συντάγματος, είτε της προσωπικής ελευθερίας παράγραφος 5. 3.Είτε τέλος σε αυτό του απαραβίαστου της ιδιωτικής οικογενειακής ζωής παράγραφος 9.1 άρθρο 13. <sup>[1]</sup>

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. Δίνοντας ένα πιο φιλελεύθερο νομοθετικό πλαίσιο το οποίο εναρμονίζει το κομμάτι της βιοϊατρικής, που έχει εξελίξει την ίδια την μέθοδο, καθώς και την επιλογή των ζευγαριών για αυτήν. <sup>[1]</sup>

Συμπερασματικά βλέπουμε ότι το δικαίωμα στην αναπαραγωγή είναι ένα θεμελιώδες κατοχυρωμένο δικαίωμα του ατόμου. Η συγκριμένη εργασία θα αναλύσει την διαδικασία διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που έχουν διαγνωστεί με κακοήθεια. Από τα παραπάνω λοιπόν καταδεικνύεται πόσο σημαντική θα είναι η διατήρηση στην γονιμότητα, για να διατηρήσει η γυναίκα την δυνατότητα τεκνοποίησης στο μέλλον. Δηλαδή στο αναφαίρετο δικαίωμα της απέναντι στην γονεϊκότητα και κατά επέκταση στην ίδια τη μητρότητα.

Ορισμένες θεραπείες καρκίνου μπορούν να βλάψουν τη γονιμότητά και να προκαλέσουν στειρότητα. Οι επιπτώσεις μπορεί να είναι προσωρινές ή μόνιμες. Η πιθανότητα η θεραπεία του καρκίνου να βλάψει τη γονιμότητά μιας γυναίκας εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου, τη θεραπεία του καρκίνου και την ηλικία κατά τη στιγμή της θεραπείας. Η γυναικεία γονιμότητα μπορεί να

υπονομευθεί από θεραπείες καρκίνου που περιλαμβάνουν τη χειρουργική αφαίρεση της μήτρας ή των ωοθηκών. Η θεραπεία του καρκίνου μπορεί επίσης να επηρεάσει τα ωάρια, τα επίπεδα ορμονών ή τη λειτουργία των ωοθηκών, της μήτρας ή του τραχήλου. Ο κίνδυνος ανάπτυξης πρόωρης εμμηνόπαυσης μετά από ορισμένες θεραπείες του καρκίνου αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας. [2]

Οι επιδράσεις της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας εξαρτώνται επίσης από το φάρμακο ή το μέγεθος και τη θέση του πεδίου ακτινοβολίας. Η σοβαρότερη βλάβη προκαλείται όταν εφαρμόζεται ακτινοβολία στις ωοθήκες και από χημειοθεραπευτικά φάρμακα που ονομάζονται αλκυλιωτικοί παράγοντες. [2,3]

Η ενημέρωση από τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο είναι σημαντική. Οι διάφορες τεχνικές που εφαρμόζονται έχουν πια υψηλά ποσοστά επιτυχίας.

## **Κεφάλαιο 2. Συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.**

### **2.1 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας στο γυναικείο πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας.**

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στις γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη. Ήταν υπεύθυνη για το 22% των θανάτων στις γυναίκες το 2010, σύμφωνα με το Κέντρο Έλεγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC) των ΗΠΑ. [3,4]

Ωστόσο, το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο στις γυναίκες μειώνεται. Τα ποσοστά θνησιμότητας όλων των μορφών καρκίνου μειώθηκαν κατά μέσο όρο 1,4% ετησίως από το 2001 έως το 2010.

Συνήθως δεν είναι δυνατόν να γνωρίζουμε ακριβώς γιατί ένα άτομο εμφανίζει καρκίνο και ένα άλλο όχι. Ωστόσο, μελέτες καταδεικνύουν ότι υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες ενός ατόμου να αναπτύξει καρκίνο. [4]

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου του καρκίνου περιλαμβάνουν την έκθεση σε χημικές ουσίες ή ακτινοβολία, την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, καθώς και ορισμένες συνήθειες (π.χ κάπνισμα). [5]

Σημαντικό κομμάτι όμως στην εργασία μας ήταν να ορίσουμε ποια είναι η αναπαραγωγική ηλικία και να βρούμε για κάθε καρκίνο παράγοντες κινδύνου. Η αναπαραγωγική ηλικία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ορίζεται από την ηλικία των 15 μέχρι των 49 ετών.

Παράγοντας κινδύνου είναι οτιδήποτε επηρεάζει την πιθανότητά να έχουμε μια ασθένεια, όπως ο καρκίνος. Αλλά έχοντας έναν παράγοντα κινδύνου, ή ακόμα και πολλούς, δεν σημαίνει ότι θα νοσήσουμε. Παρακάτω θα αναλυθούν οι παράγοντες κινδύνου για τους πιο συχνούς καρκίνους της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας.<sup>[4,5]</sup>

### Καρκίνος μαστού

Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού σχετίζονται με τις προσωπικές συνήθειες όπως η διατροφή και η άσκηση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και περιλαμβάνουν τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν ορμόνες καθώς επίσης και το οικογενειακό μας ιστορικό.

Η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου (ASC) καταδεικνύει ότι η κατανάλωση αλκοόλ στην εμφάνιση καρκίνου μπορεί και να φτάσει περίπου στο 20% σε σχέση με γυναίκες που δεν καταναλώνουν αλκοόλ. Οι γυναίκες με υψηλό BMI (δείκτης μάζας σώματος) πάνω >25, αναπαραγωγικής ηλικίας, τείνουν να έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα. Τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης έχουν συνδεθεί με κάποιους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού. Αξίζει να σημειωθεί ότι κίνδυνος φαίνεται να είναι αυξημένος για τις γυναίκες που κέρδισαν βάρος ως ενήλικες, αλλά δεν μπορεί να αυξηθεί σε όσες είχαν υπερβολικό βάρος από την παιδική ηλικία.

Περίπου το 5% έως 10% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού θεωρείται κληρονομικό, που σημαίνει ότι προκύπτουν άμεσα από γονιδιακά ελαττώματα (αποκαλούμενες μεταλλάξεις) που μεταδίδονται από τον γονέα. Η πιο συνηθισμένη αιτία κληρονομικού καρκίνου του μαστού είναι μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA1 ή BRCA2. Κατά μέσο όρο, μια γυναίκα με μετάλλαξη γονιδίων BRCA1 ή BRCA2 έχει περίπου 7 στις 10 πιθανότητες να πάθει καρκίνο του μαστού έως την ηλικία των 80 ετών. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι γυναίκες που φέρουν μία από αυτές τις μεταλλάξεις είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού σε νεαρή ηλικία, καθώς και να έχουν καρκίνο και στους δύο μαστούς. Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες γυναίκες περίπου 8 στις 10 που νοσούν με καρκίνο του

μαστού δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό. Ωστόσο, οι γυναίκες που έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού( μητέρα, αδερφή, κόρη) με καρκίνο του μαστού έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. [3,4]

Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η φυλή και η εθνικότητα. Γενικά, γυναίκες της λευκής φυλής είναι πιθανότερο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Όμως, σε γυναίκες κάτω των 45 ετών, ο καρκίνος του μαστού είναι πιο κοινός στις γυναίκες της Αφρικής και της Αμερικής.

Οι γυναίκες με πυκνό στήθος έχουν κίνδυνο καρκίνου του μαστού που είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές μεγαλύτερη με τον μέσο πληθυσμό. Επίσης οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με ορισμένες καλοήθειες καταστάσεις μαστού μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η έναρξη της εμμηνορρυσίας πριν την ηλικία των 12 ετών δείχνει να έχουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η αύξηση του κινδύνου μπορεί να οφείλεται σε μεγαλύτερη έκθεση στις ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη κατά την διάρκεια της ζωής τους. [4,13]

Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοθεραπεία στο στήθος για έναν άλλο καρκίνο (όπως η νόσος Hodgkin) σε νεαρή ηλικία έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Αυτό ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς όταν ακτινοβολήθηκε.

### Καρκίνος Ωοθηκών

Οι περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών είναι από μελέτες επιθηλιακών όγκων. Ο σημαντικότερος κίνδυνος για τον καρκίνο των ωοθηκών είναι το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών. Ο καρκίνος των ωοθηκών αυξάνεται κατά περίπου τέσσερις φορές μεταξύ των γυναικών με συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό της νόσου. Το 40% των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Επίσης το σύνδρομο Lynch, είναι μια σπάνια κληρονομική κατάσταση που σχετίζεται με αύξηση του κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών. Γυναίκες με σύνδρομο Lynch έχει περίπου 8% κίνδυνο ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών σε νεαρή ηλικία. Οι γυναίκες με ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού έχουν πιθανότητα περίπου 30% να

αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών και σχεδόν πέντε φορές περισσότερη πιθανότητα εάν η διάγνωση είναι πριν από την ηλικία 40. μεταλλάξεις σε BRCA1 και BRCA2.<sup>[3,4]</sup>

Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου μπορεί να αυξήσει ελαφρά τον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών, παρόλο που οι μελέτες παραμένουν ασαφείς όπως και η συσχέτιση της ενδομητρίωσης με την εμφάνιση κάποιων τύπων.

Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σωματικό βάρος. Επίσης το ύψος συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο, αφού αυξάνει περίπου κατά 7% περίπου για κάθε επιπλέον 5 εκατοστά ύψους ενηλίκων σε σχέση με ύψος μικρότερο από 155 εκατοστά. Η συσχέτιση δεν είναι επαρκώς κατανοητή, αλλά μπορεί να σχετιστεί με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στο ύψος των ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης στην αυξητική ορμόνη (ACTH) στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης.<sup>[4]</sup>

Το κάπνισμα αυξάνει κατά περίπου 80%, κυρίως για την εμφάνιση όγκων οριακής κακοήθειας.

### Καρκίνος τραχήλου

Η μόλυνση από τον ιό ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ο ιός HPV μπορεί να μολύνει κύτταρα στην επιφάνεια του δέρματος, τα γεννητικά όργανα, τον πρωκτό, το στόμα και το λαιμό. Ο ιός HPV είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα.<sup>[20]</sup>

Οι τύποι του ιού χωρίζονται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Οι υψηλού κινδύνου τύποι (16,18) συνδέονται στενά με καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του τραχήλου, του αιδοίου και του κόλπου στις γυναίκες. Η χρόνια λοίμωξη, ειδικά όταν προκαλείται από υψηλού κινδύνου τύπου, μπορεί να οδηγήσει τελικά σε εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου. Οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τους υψηλά ογκογόνους τύπους ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης νόσου σε οποιαδήποτε ηλικία.<sup>[4,20]</sup>

Οι καπνίστριες έχουν περίπου διπλάσιες πιθανότητες από τις μη καπνίστριες που έχουν μολυνθεί με το ιό για εμφάνιση καρκίνου. Τα προϊόντα καπνού έχουν βρεθεί στην τραχηλική βλέννα των γυναικών που καπνίζουν. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτές οι ουσίες βλάπτουν το DNA των κυττάρων του τραχήλου και μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.<sup>[4,20]</sup>

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σημαντικό για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και την επιβράδυνση της ανάπτυξης και της εξάπλωσής τους. Γυναίκες με κατασταλαμένο ανοσοποιητικό σύστημα κινδυνεύουν για την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου. Σε γυναίκες με HIV, ένας προ-καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί να εξελιχθεί σε ένα διηθητικό καρκίνο γρηγορότερα από ότι συνήθως. Μια άλλη ομάδα γυναικών που κινδυνεύουν είναι εκείνες που παίρνουν φάρμακα για να καταστείλουν την ανοσολογική απάντησή τους, για την αντιμετώπιση κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος. <sup>[4]</sup>

Ορισμένες μελέτες επίσης έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες, που είχαν θετική εξέταση για χλαμύδια. Ο αριθμός των ερωτικών συντρόφων είναι ένας παράγοντας κινδύνου επίσης.

Ο κίνδυνος καρκίνου του πλακώδους επιθηλίου είναι 74-80% υψηλότερος στις γυναίκες με συγγενή πρώτου βαθμού (μητέρα, αδελφή, κόρη) καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, σύμφωνα με μια μελέτη κοόρτης. Αυτό πιθανώς αντικατοπτρίζει μια κληρονομική τάση που κάνει κάποιες γυναίκες λιγότερο ικανές να καταπολεμήσουν τη μόλυνση από τον ιο HPV. <sup>[4]</sup>

## **2.2 Δημογραφικά στοιχεία καρκίνου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.**

Ο καρκίνος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αντιπροσωπεύει μια πηγή νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η θεραπεία του καρκίνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα πολλές φορές συνεπάγεται με χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Οι πρωταρχικοί στόχοι είναι γρήγορη διάγνωση, η θεραπεία και η παρακολούθηση (follow up) και το ποσοστό επιβίωσης. Παρ'όλα αυτά, μόνο το 50% περίπου των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας αναφέρουν ότι λαμβάνουν κάποιου είδους συμβουλευτική, σχετικά με τον αντίκτυπο της θεραπείας για τον καρκίνο στη γονιμότητα τους και στις μελλοντικές επιλογές για τεκνοποίηση. <sup>[3]</sup>

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται συνήθως στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Καρκίνος πνεύμονα και του παχέος εντέρου καρκίνος παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Γυναικολογικοί καρκίνοι όπως καρκίνος του τραχήλου, παρατηρείται επίσης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Στην πίνακα 1.1 που ακολουθεί θα δούμε τα αποτελέσματα που μας δείχνουν την τάση περιπτώσεων καρκίνου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικία σύμφωνα με τον

Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου Επιτήρησης και Επιδημιολογίας (SEER) από το 2007 έως το 2011.

<b>Κακοήθεια</b>	<b>&lt;20</b>	<b>20–34</b>	<b>35-44</b>
<b>Καρκίνος του μαστού(%)</b>	0.0	1.8	9.3
<b>Καρκίνος του πνεύμονα(%)</b>	0.0	0.3	1.3
<b>Καρκίνος παχέος εντέρου(%)</b>	0.1	1.2	4.1
<b>Καρκίνος ωοθηκών (%)</b>	1.2	3.7	7.2
<b>Καρκίνος ενδομητρίου(%)</b>	0.0	1.6	5.6
<b>Καρκίνος τραχήλου(%)</b>	0.1	13.6	24.9

Καρκίνος μεταξύ γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (% των συνολικών περιπτώσεων που διαγνώστηκαν) Πίνακας 1.1

Κάθε χρόνο η Αμερικάνικη Εταιρία Καρκίνου (American Cancer Society) δημοσιεύει τα ευρήματα της σε μια σειρά έκθεσης με τίτλο Cancer Facts & Figures. Αποτελούν σημείο αναφοράς για την διεθνή βιβλιογραφία. Η αναφορά για τον καρκίνο των ωοθηκών προέρχεται από στοιχεία της φετινής χρονιάς που δημοσιεύτηκαν τον Ιανουάριο του 2018, που φαίνεται να έχει μια τάση στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Το 2018, θα υπάρχουν περίπου 22.240 νέες περιπτώσεις με καρκίνο των ωοθηκών και 14,070 καρκίνο των ωοθηκών θανάτων στις ΗΠΑ. Ο καρκίνος των ωοθηκών αντιπροσωπεύει μόλις το 2,5% όλων περιπτώσεις καρκίνου των γυναικών, αλλά το 5% των θανάτων από καρκίνο, λόγω χαμηλού βαθμού επιβίωσης. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο γεγονός ότι 4 με 5 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο.

Επίσης το 2018, εκτιμάται ότι 266.120 νέες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού αναμένονται να διαγνωσθούν σε γυναίκες στις Η.Π.Α. Ο καρκίνος του μαστού παραμένει να είναι το συχνότερο πρόβλημα στην γυναικεία υγεία. Παρόλα αυτά τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις Η.Π.Α. άρχισαν να μειώνονται το 2000. Μειώθηκαν κατά 7% από το 2002 έως το 2003 μόνο. Μια θεωρία είναι ότι αυτή η μείωση οφειλόταν εν μέρει στη μειωμένη χρήση της

ορμονοθεραπείας (HRT). Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μια σύνδεση μεταξύ της HRT και του αυξημένου βαθμού εκδήλωσης του καρκίνου του μαστού.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας τείνει να εμφανίζεται στη μέση της ζωής μια γυναίκας και διαγιγνώσκεται συχνότερα στις γυναίκες ηλικίας 35 έως 44 ετών όπως είδαμε και στον πίνακα 1.1. Σπάνια αναπτύσσεται σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 20 ετών.

## **Κεφάλαιο 3 Μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας στην γυναίκα.**

### **3.1 Πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών**

Η αύξηση των ποσοστών επιβίωσης σε ασθενείς που πάσχουν από ογκολογική νόσο και η βελτίωση των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν οδηγήσει σε αυξανόμενη χρήση διαφορετικών μεθόδων συντήρησης της γονιμότητας. Η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS) για την κρυοσυντήρηση ώριμων ωοκυττάρων ή η κρυοσυντήρηση των εμβρύων καταγράφουν υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Θεωρείται η προτιμώμενη μέθοδος για τη συντήρηση της γονιμότητας σε καρκινοπαθείς σύμφωνα με τη American Cancer Society. Οι περισσότερες γυναίκες με καρκίνο υποβάλλονται σε θεραπεία με πρωτόκολλο με βάση τον GnRH ανταγωνιστή, καθώς το πρωτόκολλο αυτό παρέχει τη βραχύτερη καθυστέρηση της θεραπείας του καρκίνου και τον χαμηλότερο κίνδυνο επικείμενου συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) σε σχέση ειδικότερα με αγωνιστή GnRH. [6, 7]

Πριν κάνουμε εκτενέστερη αναφορά για τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών στην περίπτωση διατήρησης της γονιμότητας θα πρέπει να αναφερθούμε στην πρόβλεψη της απάντησης για την ίδια τη διαδικασία. Σε ασθενείς με καρκίνο, τόσο η εκδήλωση της κακοήθειας όσο και η σωματική κατάσταση της ασθενούς μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην απάντηση στην διέγερση των ωοθηκών. Τα αυξημένα επίπεδα ορμονών του στρες λόγω της εκδήλωσης της κακοήθειας μπορεί να επηρεάσουν τον άξονα του υποθαλάμου με αντίκτυπο στη γονιμότητα. Υπάρχει συνήθως δυσμενή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της νεοπλασματικής διαδικασίας και του αποθεματικού της ωοθήκης. Υπάρχουν διάφορες εντυπώσεις σχετικά με τον



τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς με καρκίνο ανταποκρίνονται στα πρωτόκολλα διέγερσης της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Υπάρχουν μελέτες που δεν αναφέρουν σημαντική μεταβολή και άλλες επιδεικνύουν τη χειρότερη ανταπόκριση των ωοθηκών σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες . Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που διεξήχθη σε επτά αναδρομικές μελέτες, οι γυναίκες με κακοήθεια είχαν μικρότερο αριθμό ωαρίων μετά την COS για προφύλαξη γονιμότητας σε σύγκριση με υγιείς μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες. Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος κακής απάντησης που οδήγησε στην ακύρωση του κύκλου ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με καρκίνο παρά στην ομάδα ελέγχου. Τα γονίδια BRCA φαίνεται ότι διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο σε μεταλλάξεις που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών . Σε ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA, τα ωάρια μπορεί να είναι πιο επιρρεπή σε βλάβες στο DNA, εκδηλώνοντας κλινικά μειωμένο αποθεματικό ωοθηκών. Σε θετικό τεστ για μετάλλαξη BRCA σε καρκίνο μαστού ή σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που δεν ελέγχθηκαν για την κατάσταση BRCA παρατηρήθηκε χαμηλή ανταπόκριση στην διέγερση των ωοθηκών. Είναι ενδιαφέρον ότι γυναίκες που βρέθηκαν θετικές στη μετάλλαξη BRCA, ήταν οι ασθενείς με χαμηλή απάντηση στην διέγερση των ωοθηκών και που χρειάστηκαν υψηλότερες δόσεις γοναδοτροπινών για τη διέγερσή τους. Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι καμία από τις μελέτες που αναφερθήκαμε παραπάνω δεν έκανε σύγκριση στο ωοθηκικό απόθεμα ασθενών με καρκίνο σε σχέση με υγιείς γυναίκες. Σε μια πρόσφατη μελέτη, το αποθεματικό των ωοθηκών που αξιολογήθηκε με βάση την AMH βρέθηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς με λέμφωμα πριν από τη χημειοθεραπεία σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Επιπλέον γυναίκες με καρκίνο πριν από τη γονιδοτοξική θεραπεία μπορεί να έχουν σημαντικά χαμηλότερο δείκτη ωοθυλάκιων (AFC) σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες ηλικίας 25-40 ετών. Ο χαμηλότερος δείκτης σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να εξηγηθεί είτε από την επιταχυνόμενη απώλεια ωοθυλακίων είτε από δυσλειτουργία στη στρατολόγηση ωοθυλακίων λόγω της ασθένειας. Έχει αποδειχθεί ότι το AFC συσχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των ωοθυλακίων, και τελικών ωαρίων που θα παρθούν σε ένα κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης. Διαφαίνεται, ότι ο αριθμός των ώριμων ωοκυττάρων που θα λάβουμε και τα έμβρυα που θα έχουμε τελικώς θα είναι λιγότερα σε ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Επιπλέον, η ανταπόκρισή τους στις γοναδοτροπίνες και η απάντησή τους δηλαδή ο αριθμός των ωοκυττάρων μεταφάσης II είναι παρόμοιος με εκείνες των υγιών γυναικών.

Επομένως, εάν οι αριθμοί ωαρίων και εμβρύων σε ασθενείς με κακοήθεια κατά τη διάρκεια ενός κύκλου IVF είναι αληθινοί, αυτό δεν οφείλεται σε κακή απάντηση στην ωοθηκική διέγερση, αλλά πιθανώς το τελικό αποτέλεσμα να συσχετίζεται με το μειωμένο αριθμό κοιλοτικών ωοθυλακίων που μπορούν να διεγερθούν. [6,42,43]

Συμπεραίνουμε, ότι οι υπονήφιες για τη διατήρηση της γονιμότητας εξαιτίας κακοήθειας, ειδικά των φορέων μετάλλαξης BRCA-1, θα πρέπει να ενημερωθούν ότι ο αναμενόμενος αριθμός ωαρίων που θα λάβουμε μετά από COS μπορεί να είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς παρόμοιας ηλικίας. Παρακάτω ακολουθεί σχετικός πίνακας :

Σύγκριση δείκτη ωοθυλακίων (AFC) μεταξύ γυναικών με καρκίνο και υγιών γυναικών διαφόρων ηλικιακών ομάδων							
Γυναίκες με καρκίνο				Γυναίκες υγιείς			
Ηλικία (y)	n	Median	Range	n	Median	Range	P value
25–30	33	14	1–58	205	20	4–58	<.001
31–35	47	11	0–54	216	15	5–48	.004
36–40	49	7	0–40	227	12	0–52	<.001
41–45	20	7	1–20	161	6	1–22	.789
Cakmak. Ovarian stimulation in cancer patients. Fertil Steril 2013.							

Εξαιτίας της επείγουσας ανάγκης για ιατρική παρέμβαση ή χειρουργική επέμβαση σε γυναίκες με κακοήθεια προτείνονται πρωτόκολλα ανταγωνιστών τυχαίας εκκίνησης Αυτή η προσέγγιση σχεδιάστηκε για να παρέχει τον συντομότερο χρονικό διάστημα για τη συλλογή ωαρίων. Αναλυτικά στις σελίδες που ακολουθούν θα δώσουμε πληροφορίες για κάθε διαθέσιμο πρωτόκολλο.

### **Παρακολούθηση 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. [3]

### **Ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS)**

Η επιλογή του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου COS καθορίζεται γενικά με βάση της πολιτική που ακολουθεί το κάθε κέντρο εξωσωματικής γονιμοποίησης και επηρεάζεται από το διαθέσιμο χρόνο μέχρι την έναρξη της ακτινοθεραπείας ή της χημειοθεραπείας. Παρόλο που χρησιμοποιούνται πολλά πρωτόκολλα COS, η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίζεται με πρωτόκολλο βασισμένο στον ανταγωνιστή GnRH, το οποίο πιθανότατα επιτρέπει τη μικρότερη αναβολή της έναρξης της θεραπείας. [6]

Η παραδοσιακή διέγερση για εξωσωματική γονιμοποίηση απαιτεί τουλάχιστον 9-14 ημέρες ωοθηκικής διέγερσης με γοναδοτροπίνες, προτού υποβληθεί σε καταστολή των ωοθηκών με αγωνιστές GnRH για 2 εβδομάδες για την πρόληψη της πρόωρης ωορρηξίας. Επειδή ο αγωνιστής GnRH ξεκινάει στην ωχρινική φάση του κύκλου, αυτό μπορεί να προσθέσει έως και 3 επιπλέον εβδομάδες στη διαδικασία, ανάλογα με την ασθενή.

Η ανάπτυξη των ανταγωνιστών της GnRH μείωσε σημαντικά το διάστημα από την διέγερση έως την κρυοσυντήρηση των εμβρύων ή ωοκυττάρων. Σε αντίθεση με τους αγωνιστές GnRH, οι ανταγωνιστές GnRH καταστέλλουν αμέσως την απελευθέρωση της FSH και της LH στην υπόφυση και δεν απαιτούν τις 10-14 ημέρες χορήγησης πριν από την έναρξη της γοναδοτροπίνης. Οι ανταγωνιστές GnRH ξεκινούν για να αποτρέψουν την πρόωρη αιχμή της LH όταν το μέγεθος του ωοθυλακίου φτάνει 12-14 mm. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου γίνεται τη 2η ή 3η ημέρα του κύκλου, με χρήση γοναδοτροπινών ενώ η καταστολή με τη χρήση του ανταγωνιστικού αναλόγου της GnRH έπεται. Η διάρκεια του υπολογίζεται περίπου σε 8-12 ημέρες. Η έναρξη χορήγησης του ανταγωνιστή μπορεί να γίνεται σε συγκεκριμένη ημέρα διέγερσης συνήθως 5η με 6η ημέρα με γοναδοτροπίνες, είτε ελεγχόμενα, βάσει υπερηχογραφικών και ορμονικών κριτηρίων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Για τους ασθενείς με καρκίνο, η ιδέα της χορήγησης ανταγωνιστών της GnRH στην ωχρινική φάση οδηγεί στην ελαχιστοποίηση των πιθανών καθυστερήσεων για την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου. [6, 10]

Συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα ανταγωνιστών GnRH στην εξωσωματική γονιμοποίηση τα αποτελέσματα την κάνουν να είναι θεραπεία εκλογής. Ειδικά στην ευαίσθητη κατηγορία γυναικών με καρκίνο που χρειάζεται να διατηρήσουν την γονιμότητα τους. Σε μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων συγκριτικών δοκιμών φάσης III μεταξύ των αναλόγων GnRH, η επίδραση θεραπείας στο ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης δεν είχε σημαντική στατιστική διαφορά.

Σε μια παρόμοια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε αυτές τις μελέτες, η διαφορά στο ποσοστό εγκυμοσύνης ανά κύκλο ήταν 3,3% (95% CI -0,4, 6,9) υπέρ των αγωνιστών GnRH. Η διαφορά αυτή δεν κρίνεται σημαντική, αφού οι αριθμοί που απαιτήθηκαν για την επίτευξη εγκυμοσύνη χρησιμοποιώντας αγωνιστή GnRH σε σύγκριση με ανταγωνιστές GnRH ήταν περισσότεροι. Η μικρότερη διάρκεια διέγερσης καθώς και η μειωμένη χρήση των γοναδοτροπινών είναι στα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της μεθόδου. Τέλος λαμβάνοντας υπόψη την επίπτωση του OHSS, ο κίνδυνος εμφάνισης είναι μικρότερος στους ανταγωνιστές GnRH, (0.51, 95% CI 0.22–1.18).

### **Το πρωτόκολλο της Σαγκάης - Shanghai Protocol**

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).<sup>[10]</sup>

Το πρωτόκολλο αναπτύχθηκε από τον καθηγητή Kuang και την ομάδα του στο Shanghai Ninth People's Hospital. Η συγκεκριμένη μονάδα πραγματοποιεί περισσότερους από 7.000 κύκλους IVF ετησίως με το 100% με μεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων με ποσοστό εγκυμοσύνης 55-60% σε γυναίκες κάτω των 38 ετών.

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. Όλα τα έμβρυα κρυοσυντηρούνται και μεταφέρονται σε μεταγενέστερο φυσικό κύκλο ή σε ελεγχόμενο διεγερμένο κύκλο.

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<sup>η</sup> 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 κρυσυντήρηση. 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 κρυσυντήρηση.

Αυτό το μοναδικό πρωτόκολλο διέγερσης εξαλείφει τον κίνδυνο του OHSS και επιτρέπει την ανάκτηση περισσότερων ωαρίων από την ασθενή.

### **Ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών σε ορμονοεξαρτώμενους όγκους**

Πολλά είναι τα πρωτόκολλα διέγερσης που έχουν αναπτυχθεί για τους ορμονοεξαρτώμενους όγκους έχοντας πολύ καλή ανταπόκριση. Ο καρκίνος του μαστού είναι η συνηθέστερη κακοήθεια στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας 180.000 νέες περιπτώσεις στις ΗΠΑ κάθε χρόνο, το 25% συμβαίνει πριν από την εμμηνόπαυση και το 15% θα διαγνωστεί σε γυναίκες κάτω των <45 ετών. Αυτές γυναίκες αντιμετωπίζονται συνήθως με τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή ή λεμφαδεκτομή. Στο αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα των 4 με 6 εβδομάδων ακολουθεί χημειοθεραπεία που συμπεριλαμβάνει κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και 5-ουρουρακίλη ή αδριαμυκίνη και κυκλοφωσφαμίδη με ή χωρίς ταξόλη. Οι γυναίκες που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη έχουν τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ωοθηκική ανεπάρκεια. Μια μελέτη έδειξε ότι η πιθανότητα άμεσης ωοθηκικής ανεπάρκειας με τα συγκεκριμένα σχήματα μπορεί να φτάσει μέχρι και 38 με 78% ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας. <sup>[15,16,17]</sup>

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. <sup>[18]</sup>

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. <sup>[16,17]</sup>

Ο φυσικός κύκλος δίνει μόνο ένα ή δύο ωάρια ή έμβρυα ανά κύκλο και έχει υψηλό ρυθμό ακύρωσης του κύκλου όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω. Επομένως, αυτή η τεχνική είναι πιθανόν να είναι αναποτελεσματική και δεν συνιστάται, ειδικά όταν η θεραπεία με χημειοθεραπεία για την ασθενή είναι μονόδρομος και δεν έχει την ευκαιρία για έναν δεύτερο κύκλο διέγερσης για να καταφύγει στην εξωσωματική γονιμοποίηση. <sup>[17]</sup>

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 2<sup>η</sup> μέχρι 5<sup>η</sup> 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 κρυσυντηρημένων ωαρίων και εμβρύων. [12,13]

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 οιστραδιόλη (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. Ωστε να είναι πιο κοντά σε εκείνη που παρατηρείται σε φυσικούς κύκλους δηλαδή τα επίπεδα της οιστραδιολης 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. [12,13, 17.]

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. [12]

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.

Γενικότεροι προβληματισμοί και επιπλοκές ελλοχεύουν από την διαδικασία της διέγερσης των ωοθηκών σε αυτήν την ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών. Οφείλουμε πάντα είμαστε προετοιμασμένοι για την εκδήλωσή τους. Παρακάτω θα δοθεί μια προσπάθεια αφοράς των πιο κοινών επιπλοκών. Οι ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε διέγερση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων εξαιτίας μιας υπερπηκτικής κατάστασης που προκαλείται από την κακοήθειά τους και από τα αυξημένα επίπεδα της E2 στον ορό. Συνήθως ξεκινάμε προφυλακτική αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Καθοδηγούμε την ασθενή και τον πληροφορούμε να λάβει την τελευταία δόση του φαρμάκου 24 ώρες πριν την λήψη ωαρίων. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να συνεχιστεί έως ότου η E2 επιστρέψει στο αρχικό της επίπεδο. Άλλη στρατηγική πρόληψης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι η χρήση λετρεζόλης κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Με αυτόν τον τρόπο θα διατηρηθούν τα επίπεδα της E2 κοντά σε εκείνα που παρατηρούνται σε φυσικούς κύκλους. <sup>[18]</sup>

Οι κακοήθειες με διήθηση μυελού των οστών ή επιπλοκή στο ήπαρ μπορεί να δημιουργήσουν τάση προς αιμορραγία κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας λόγω θρομβοκυτοπενίας, ή ελαττωματικής σύνθεσης του παράγοντα πήξης. Επομένως, ο αριθμός αιμοπεταλίων και ο παράγοντας πήξης θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την διέγερση σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες ή με κακοήθειες που εμπλέκουν το ήπαρ. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων ή κατεψυγμένων πλάσματος πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την λήψη ωαρίων για να αποφευχθεί η αιμορραγία σε αυτούς τους ασθενείς. Υψηλότερος κίνδυνος για φλεγμονή της πυέλου μετά την λήψη ωαρίων μπορεί να είναι ένα πρόβλημα σε καρκινοπαθείς με ουδετεροπενία. Επομένως, είναι χρήσιμο να εξετάζεται ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων. Θα πρέπει λοιπόν να αξιολογείται πριν από την διαδικασία σε ασθενείς με καρκίνο με πιθανή διήθηση του μυελού των οστών. Στην περίπτωση ουδετεροπενίας θα πρέπει να χορηγηθούν προφυλακτικά αντιβιοτικά πριν από την λήψη ωαρίων για να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης. <sup>[18]</sup>

### **3.2 Κρυοσυντήρηση ωαρίων**

Η κρυοσυντήρηση ώριμων ωαρίων είναι μια επιλογή για γυναίκες που δεν έχουν σύντροφο κατά την διάρκεια της διατήρησης της γονιμότητας και όχι μόνο. Η



κρυοσυντήρηση των ωαρίων είναι τεχνικά μια δύσκολη και απαιτητική μέθοδος. Τα ωάρια περιέχουν υγρό και είναι πιο ευαίσθητα στην κρυοσυντήρηση εξαιτίας του σχηματισμού κρυστάλλων πάγου. 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. <sup>[3,11 19]</sup>

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 στερεό χωρίς σχηματισμό κρυστάλλων πάγου με τη χρήση ενός πολύ "γρήγορου ψυκτικού" και κρυοπροστατευτικών. <sup>[3,19]</sup>

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 . [26]

Οι προβληματισμοί μας όσο αφορά την μέθοδο της κρυοσυντήρησης, έχει το έξις θεωρητικό υπόβαθρο. Κατά την διαδικασία της κρυοσυντήρησης μπορεί να επέλθει βλάβη της μιτωτικής ατράκτου στη φάση της μετάφασης, και δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο ανωμαλιών στο εμβρύου. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών στα μωρά που γεννιούνται από κατεψυγμένα ωάρια δεν αυξάνεται περαιτέρω σε σύγκριση με μωρά από φυσική σύλληψη.

Η κρυοσυντήρηση ωαρίων είναι εξαιρετικής σημασίας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, ειδικά σε περιπτώσεις όπου είναι σχεδόν επιβεβλημένη όπως σε προγράμματα δωρεάς ωαρίων, σε περίπτωση απουσίας σπέρματος από τον σύζυγο, καθώς επίσης και σε περιπτώσεις θεραπείας καρκίνου και διατήρησης της γονιμότητας λόγω αυξημένης ηλικίας.

### **3.3 Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού.**

Η χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία καθώς και μεταμόσχευση του μυελού των οστών μπορεί να είναι θεραπεία για το 90% νεαρών γυναικών που προσβάλλονται από νόσο που απαιτούν μια τέτοια θεραπεία. Οι ωοθήκες είναι πολύ ευαίσθητες σε κυτταροτοξικά φάρμακα, ειδικά σε αλκυλιωτικούς παράγοντες, που ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου και είναι υπεύθυνες για δυσλειτουργία των γονάδων. Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ο παράγοντας που εμπλέκεται συχνά στην πρόκληση βλάβης στα ωάρια και τα κοκκώδη κύτταρα. Η ιονίζουσα ακτινοβολία στην περιοχή της κοιλιάς συχνά μπορεί να προκαλεί πρόωρη ωοθηκική ανεπαρκεία. [7,30]

Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού είναι η μόνη διαθέσιμη επιλογή για κορίτσια προεφηβικής ηλικίας και για τις γυναίκες που δεν μπορούν να καθυστερήσουν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για κάθε γυναίκα που μπορεί να υποβληθεί σε θεραπεία που ενδέχεται να βλάψει τη μελλοντική γονιμότητα όπως έχουμε προαναφέρει . [30]

Η λήψη του ωοθηκικού ιστού μπορεί να πραγματοποιηθεί με λαπαροσκόπηση. Συνήθως γίνεται προγραμματισμός λίγο μετά τη διάγνωση της

κακοήθειας και δεν απαιτεί ορμονική διέγερση. Φυσικά είναι προτιμότερο να γίνει η λήψη του ωθηκικού ιστού πριν ξεκινήσει η κυταροτοξική θεραπεία. Γενικά παραμένει μια επιλογή για πολύ νεαρές γυναίκες που έχουν ξεκινήσει τις πρώτες χημειοθεραπείες. Στην συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα υπάρχει μεγαλύτερο αποθεματικό σε αρχέγονα ωοθυλάκια που συνδυάζεται με καλύτερα αποτελέσματα. Η μέθοδος περιλαμβάνει την επανεμφύτευση του φλοιώδους ωθηκικού ιστού στην πυελική κοιλότητα με ορθοτοπική ή ετεροτοπική τεχνική. [31, 32]

Πιο αναλυτικά η ορθοτοπική τεχνική είναι η εμφύτευση εντός της πυελικής κοιλότητας 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 ωοθήκης:

- 1) Εάν η μία ωοθήκη είναι παρούσα, η τεχνική αρχίζει με αποφλοιώση της ωοθήκης. 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 ωοθήκες 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 ωοθηκών. Αρχέγονα ωοθυλάκια 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 ωοθηκών και αποκαθιστά την γονιμότητα. Η ορμονική διέγερση με γοναδοτροπίνες και εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν εκτελεστεί επιτυχώς σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε επαναμεταμόσχευση. [31,32]

Ο ιστός των ωθηκών μπορεί να μεταμοσχευθεί είτε, με αυτόλογη μεταμόσχευση, δηλαδή επανατοποθέτηση του ιστού στη γυναίκα, με σκοπό την αποκατάσταση της ωθηκικής λειτουργίας, άρα και της γονιμότητας. Ή με την διαδικασία της ετερόλογη, μεταμόσχευση, δηλαδή μεταμόσχευση του ιστού σε άλλη γυναίκα, όταν έχει χάσει την αναπαραγωγική της ικανότητα.

Η αυτόλογη μεταμόσχευση ωθηκικού ιστού σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε συστηματική αιματολογική κακοήθεια δεν συνιστάται λόγω του υψηλού κινδύνου αναμετάδοσης της κακοήθειας. Τέλος η κρυοσυντήρηση και η μεταμόσχευση ιστού των ωθηκών έχει αποδειχθεί ότι δεν παρεμβαίνει στην διαδικασία της γονιδιακής αποτύπωσης. Τα στοιχεία αυτά τονίζουμε ότι προέρχονται από πειραματικό στάδιο. Σίγουρα χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να υποστηρίξουν την συγκεκριμένη άποψη. <sup>[30, 31, 32]</sup>

Γενικά στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ωοθυλακική ανάπτυξη λαμβάνει χώρα εντός 4-5 μηνών από τη μεταμόσχευση, αλλά έχει παρατηρηθεί μεγάλη μεταβλητότητα. Πράγματι, είναι ευρέως αποδεκτό ότι μια περίοδος 120 ημερών είναι αναγκαία για την έναρξη της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, και την αποκατάσταση της ωθηκικής δραστηριότητας. Υπάρχουν παραλλαγές στη διάρκεια της ενδοκρινικής λειτουργίας μετά την μεταμόσχευση. Παρ' όλα αυτά, 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. <sup>[31,32]</sup>

Γενικά το μέλλον της τεχνικής παρουσιάζει μεγάλο φάσμα εξέλιξης. Από τα τελευταία τεχνολογικά επιτεύγματα είναι η κρυοσυντήρηση ολόκληρης της ωθήκης. Η κρυοσυντήρηση ολόκληρης της ωθήκης με την αγγειακή παροχή μπορεί να συμβάλει στη μείωση του βαθμού απώλειας των ωοθυλακίων. Οι ωθήκες ασθενών που αφαιρέθηκαν ολικά ή μερικά, προτού αρχίσει η θεραπεία για τον καρκίνο, καταψύχθηκαν και στη συνέχεια μεταμοσχεύθηκαν ξανά στις γυναίκες, όταν πια η θεραπεία είχε τελειώσει. Δέκα από τις γυναίκες γέννησαν κανονικά. Η εξέλιξη αυτή φαντάζει ιδιαίτερης σημασίας για την διατήρηση της γονιμότητας των γυναικών στο μέλλον.

### **3.4 Ωρίμανση ωαρίων - In vitro maturation (IVM)**

Τα ανώριμα ωοκύτταρα συλλέγονται *in situ* από αποφλοιωμένο ωοθηκικό ιστό. Η ανάπτυξη της τεχνικής και η αξιολόγηση του ρόλου της στη θεραπεία της γονιμότητας βρίσκονται σε εξέλιξη. Τα ανώριμα ωοκύτταρα ωριμάζουν *in vitro* είτε πριν από την κατάψυξη είτε μετά την απόψυξη. Ωστόσο, τα φρέσκα ωάρια έχουν υψηλότερους ρυθμούς από τα IVM ωοκύτταρα. [7,10 23,21]

Η ωρίμανση *in vitro* των ανώριμων ωοκυττάρων από μη διεγερμένους κύκλους είναι μια ερευνητική τεχνολογία. Σε σύγκριση με τη συμβατική διέγερση των ωοθηκών και την ανάκτηση ώριμων ωοκυττάρων, τα πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν την αποφυγή μεγάλων δόσεων γοναδοτροπινών με τους συναφείς κινδύνους. Επίσης το υψηλό κόστος τους, την αποφυγή χρονικών περιορισμών και τέλος της έκθεσης σε οιστρογόνα σε ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους. Επιπλέον, τα ανώριμα ωοκύτταρα αναμένεται να είναι πιο ανθεκτικά στην διαδικασία της κρυοσυντήρησης από ό, τι τα ώριμα ωοκύτταρα αφού δεν φέρουν την μιτωτική άτρακτο. Η μέθοδος της IVM των ωαρίων ήταν διαθέσιμη από τη δεκαετία του '90. Στα πρώτα χρόνια της μεθόδου η ωρίμανση των ωαρίων γινόταν με την χρήση ορμονών. Πλέον αυτή η διαδικασία έχει εγκαταλειφθεί. Η ωρίμανση τους στο εργαστήριο γίνεται μέσω μιας διμερούς πρωτεΐνης που ονομάζεται *cumulin* σε συνδυασμό με μόρια σηματοδότησης των κυττάρων (c-AMP) παράγοντας έτσι πιο υγιή ωάρια. [19,20, 23]

Ωστόσο, ο ρυθμός εμφύτευσης ανά μεταφερόμενο έμβρυο (5,5 έως 21,6%) είναι σημαντικά χαμηλός. Η απώλεια της εγκυμοσύνης στο πρώτο τρίμηνο ανά μεταφερόμενο έμβρυο είναι υψηλότερη από ότι στη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση. Έχουν αναφερθεί λίγες εγκυμοσύνες από IVM. Οι μελέτες παρακολούθησης παιδιών που έχουν γεννηθεί με την συγκεκριμένη τεχνική είναι περιορισμένες, πάντως τα αποτελέσματά τους ήταν καθησυχαστικά για την υγεία τους.

### **3.5 Φαρμακευτική προστασία ωοθηκών**

Τα δεδομένα όσον αναφορά την συγκεκριμένη μέθοδο είναι ιδιαίτερα περιορισμένα, σχετικά με την αποτελεσματικότητά της. Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτή η θεραπεία μπορεί να αποτρέψει την πρόωρη εμμηνόπαυση είναι ασαφής. Μερικές θεωρίες περιλαμβάνουν την καταστολή της FSH στη υπόφυση και την ενεργοποίηση των υποδοχέων GnRH.

Τα αρχικά δεδομένα από μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μπορεί να προσφέρει κάποια προστασία στο αποθεματικό των ωοθηκών.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 13 μελετών (3 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 10 μη τυχαιοποιημένων μελέτες) έδειξαν ότι η θεραπεία με αγωνιστή GnRH είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη πιθανότητα διατήρησης της ωοθηκικής λειτουργίας. Η τριπρεολίνη ήταν καλά ανεκτή και έδειξε οφέλη συνολικά. Γυναίκες με αιματολογικές παθήσεις, όπως το λέμφωμα Hodgkin, νεαρές ασθενείς με καρκίνο του μαστού μπορεί να ωφεληθούν. Οι ομάδες που βρέθηκαν στο κέντρο των ερευνών και συσχετίστηκαν με θετικό αποτέλεσμα (χορήγηση GnRH-α) στην ελαχιστοποίηση της γοναδοτοξικής δράσης. Η θεραπεία GnRH-α μπορεί επίσης να αποτρέψει την πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια σε ασθενείς με μη κακοήθεις νόσους, όπως αυτοάνοσες ασθένειες, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, που εκτίθενται σε θεραπεία με κυκλοσφαιρίνη. Επιπλέον, η GnRH-α αποτρέπει την εμφάνιση εμμηνορρυσίας των νεαρών γυναικών κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας από θρομβοπενία πιο αποτελεσματικά σε σχέση με προγεσταγόνα. [26]

Εντούτοις, η κύρια ανησυχία έχει να κάνει με τις νεότερες σε ηλικία γυναίκες που μπορεί να θεωρήσουν ότι αυτό αποτελεί εγγύηση για τη διατήρηση της ωοθηκικής λειτουργίας. Θα πρέπει να τονιστεί ότι σίγουρα αυτή η τεχνική δεν εξασφαλίζει την διατήρηση της γονιμότητας και επομένως η πρόταση θα πρέπει να είναι κρυοσυντήρηση του εμβρύων και ωαρίων. [26]

### **3.6 Κρυοσυντήρηση εμβρύων**

Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων είναι η πιο αποτελεσματική τεχνική για τη διατήρηση της γονιμότητας στις γυναίκες. 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. Τα ποσοστά επιβίωσης ανά αποψυγμένο έμβρυο εκτιμάται ότι είναι περίπου 70%, αλλά ποικίλλουν σημαντικά, ανάλογα με τις συνθήκες και τις διαδικασίες που εφαρμόζονται. Τα

πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν το σχετικά υψηλό ποσοστό επιτυχίας του στο γενικό πληθυσμό και την ύπαρξη καλά δοκιμασμένων πρωτοκόλλων. <sup>[40]</sup>

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. Τα συμβατικά πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, όπως η κλομιφαίνη, παρεμβαίνουν στον μηχανισμό αρνητικής δράσης των ενδογενών οιστρογόνων στην υπόφυση και τον υποθάλαμο. Αυτή η παύση της ανατροφοδότησης οδηγεί την υπόφυση να εκκρίνει την ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων (FSH), η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη ωοθυλακίων και αύξηση της παραγωγής οιστρογόνων. Η χρήση ορμονών, όπως η κλομιφαίνη, ή οι ενέσεις FSH κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 έως 3 εβδομάδων ενός εμμηνου κύκλου, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό έως 10 φορές σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτά τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης περιορίζουν την ασφάλεια της διέγερσης των ωοθηκών σε γυναίκες με ευαίσθητους σε οιστρογόνα καρκίνους. Τα νεότερα σχήματα περιλαμβάνουν τη χρήση εκλεκτικών υποδοχέων οιστρογόνου (SERMs) όπως η ταμοξιφένη ή αναστολείς αρωματάσης όπως η λετροζόλη, καθώς η διέγερση των ωοθηκών είναι επίσης αποτελεσματική και ασφαλής όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο της εργασίας. 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. <sup>[39, 40]</sup>

Με την βελτιωμένη στο τομέα της κρυοσυντήρησης, την μέθοδο της υαλοποίησης, τα ποσοστά εγκυμοσύνης με κατεψυγμένα έμβρυα για εμβρυομεταφορά (FET) φαίνεται ότι έχουν καλύτερα ποσοστά σε σχέση με τα φρέσκα έμβρυα. Σε δεδομένα που αναφέρθηκαν στο CDC το 2014, ο ρυθμός ζωντανών γεννήσεων μετά από κατεψυγμένα ET ήταν υψηλότερος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες από τους αντίστοιχους ρυθμούς μετά από φρέσκα έμβρυα στην ET. Συνεπώς, ο κύκλος της IVF με την FET χωρίζεται σε δύο φάσεις, την λήψη ωαρίων και την επόμενη φάση σε καινούργιο κύκλο για την προετοιμασία του ενδομητρίου. Αυτή η εκδοχή της IVF επιτρέπει τη συντήρηση της γονιμότητας, την διαδικασία της PGT, και έχει τη δυνατότητα να προσφέρει σημαντικές μειώσεις στα ποσοστά του OHSS (λόγω ενεργοποίησης μόνο του GnRH-αγωνιστή χωρίς νέα μεταφορά).

Επιπλέον, οι κύκλοι FET μπορούν να βελτιώσουν τα ποσοστά εγκυμοσύνης δίνοντας ένα καλύτερο έδαφος εμφύτευσης με ένα καλά διεγερμένο ενδομήτριο.

Η πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη (1508 γυναίκες με PCOS που υποβάλλονται στον πρώτο κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης) ανέφερε ότι η μεταφορά των εμβρύων με FET είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων (49,3 έναντι 42,0%), χαμηλότερο ποσοστό αποβολής (22,0 έναντι 32,7%) και χαμηλότερο ποσοστό OHSS (1,3 έναντι 7,1%).

Τα κρυοσυντηρημένα έμβρυα μπορούν να μεταφερθούν κατά τη διάρκεια ενός φυσικού κύκλου ή ενός προγραμματισμένου κύκλου. Ο φυσικός κύκλος με FET μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για ασθενείς που έχουν τακτικό κύκλο σε συνδυασμό με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων LH στο αίμα, και με τακτική υπερηχογραφική παρακολούθηση για την εξέλιξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Το χρονικό για την ET απαιτεί την ακριβή γνώση της αύξησης της LH. Ένας τροποποιημένος φυσικός κύκλος περιλαμβάνει τον έλεγχο της ωορρηξίας με hCG όταν το ωοθυλάκιο φτάσει σε μέση διάσταση 18mm. Εκτός από την ωχρινική υποστήριξη που προσφέρει η hCG, περιστασιακά συμπληρώνεται και η προγεστερόνη. Δεν υπάρχει διαφορά στην κλινική εγκυμοσύνη ή τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων μεταξύ αυτών με ή χωρίς καταστολή του ανταγωνιστή GnRH.

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. Το πρωτόκολλο πρέπει να αφεθεί στην ασθενή και στον ιατρό. <sup>[39,40]</sup>

## **Κεφάλαιο 4 Σύνοψη ΜΔΕ**

Η μοναδική κατάσταση την οποία βιώνει το άτομο που αντιμετωπίζει μια απειλητική για τη ζωή του διάγνωση, ενώ ταυτόχρονα εξετάζει τη βαθιά ανθρώπινη επιθυμία να έχει ένα παιδί παρουσιάζει έναν αγώνα τόσο για τους ασθενείς με καρκίνο όσο και για τους κλινικούς γιατρούς.

Ωστόσο, τα βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο, σε συνδυασμό με τις νέες τεχνικές για τη διατήρηση της γονιμότητας δίνουν αισιόδοξα μηνύματα. Η συνειδητοποίηση των επιλογών για τη διατήρηση της γονιμότητας,



δίνοντας μεταγενέστερα επιλογές για τον οικογενειακό προγραμματισμό προσφέρονται πια σε ασθενείς που έχουν λάβει διάγνωση καρκίνου.

Η βιοϊατρική κοινότητα αντιμετωπίζει τέσσερις κύριες προκλήσεις που σχετίζονται με τη διατήρηση της γονιμότητας :

- βελτίωση θεραπείας για τον ασθενή
- θεραπεία που δεν θα επηρεάζει την γονιμότητα
- την δημιουργία ασφαλών και αποτελεσματικών επιλογών για τη θεραπεία της γονιμότητας
- τη δημιουργία σχεδίων διαχείρισης για ασθενείς που χάνουν ενδοκρινή λειτουργία από τις γονάδες ως συνέπεια της θεραπείας του καρκίνου.

Στο πλάνο για τη διατήρηση της γονιμότητας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προτεραιότητες του ασθενή σε συνδυασμό με την εκάστοτε θεραπεία. Μια ασθενής μπορεί να επιλέξει να καθυστερήσει την θεραπεία του καρκίνου προκειμένου να υποβληθεί σε έναν κύκλο διέγερσης ορμονών, ακολουθούμενη με κρυοσυντήρηση είτε ενός ώριμου ωοκυττάρου ή ένα έμβρυο.

Στο σχήμα που ακολουθεί δίνεται η ευκαιρία να δούμε συνοπτικά όλες τις δυνατές επιλογές για την διατήρηση της γονιμότητας. Το σχήμα γίνεται ένας πρακτικός οδηγός όλων των επιλογών πριν και μετά την θεραπεία του καρκίνου.



Ο αυξανόμενος αριθμός νεαρών επιζώντων από καρκίνο με ευνοϊκά αποτελέσματα καθορίζει την ανάγκη για μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση. Στόχοι η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά τον καρκίνο και διατήρηση της γονιμότητας.

Δέκα χρόνια πριν, δεν υπήρχαν όλες αυτές οι επιλογές, δεδομένου του κατάσταση της έρευνας στον τομέα της βιολογίας. Οι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με αυτόν τον τομέα θα πρέπει να σπάσουν τα παλιά πρακτικά πρωτόκολλα και να καταλάβουν ότι οι νέοι ασθενείς δεν θα ανησυχούν πλέον μόνο για την επιβίωση τους από τον καρκίνο αλλά ότι θα θέλουν να διατηρήσουν την πλήρη αναπαραγωγική τους λειτουργία.

## Βιβλιογραφία

- [1] <https://www.e-nomothesia.gr/>
- [2] Roger G. Gosden Fertility Preservation: Definition, History, and Prospect 2009; 27(6): 433-437
- [3] Clinical management planning for fertility preservation in female cancer patients ESHRE 2011
- [4] Cancer Facts & Figures 2018 American Cancer Society
- [5] WHO 10 facts on cancer
- [6] Controlled ovarian stimulation protocols for assisted reproduction: a network meta-analysis Cochrane Systematic Review - Intervention - Protocol Version published: 09 March 2017
- [7] 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
- [8] ESMO Commentary: Preserving fertility in breast cancer patients: new promises 2015
- [9] Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Oktay K. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4683–6.
- [10] Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Options on fertility preservation in female cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2012;38:354–61.
- [11] Peccatori et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013
- [12] Partridge et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast*. 2014
- [13] Cardoso et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Sonmezer M, Turkcuoglu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 2011;95:2125.e9–11.
- [17] Salama M, et al. Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic reviews. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;103:10.

- [18] Sonmezer M, et al. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic treatment of gonadal resection. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed Sept. 1, 2016.
- [19] Loren AW, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:2500.
- [20] Plante M. Fertility-sparing surgery for cervical cancer. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed Sept. 1, 2016.
- [21] Cardonick EH. Overview of fertility and pregnancy in cancer survivors. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed Sept. 1, 2016.
- [22] The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: A committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;100:1224.
- [23] Fertility and women with cancer. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/sexualsideeffects/inwomen/fertilityandwomenwithcancer/fertility-and-women-with-cancer-how-cancer-treatments-affect-fertility>. Accessed Sept. 2, 2016.
- [24] Long CJ, et al. Fertility preservation in children and adolescents with cancer. *Urology*. 2016;91:190.
- [25] Jensen JR, et al. Fertility preservation. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86:45.
- [26] 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.
- [27] Metzger ML, et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: Guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:1239.
- [28] 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.
- [29] Treatment of breast cancer during pregnancy. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-treating-during-pregnancy>. Accessed Sept. 1, 2016.
- [30] Gosden, R.G., Baird, D.T., Wade, J.C. et al. (1994) Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at  $-196^{\circ}\text{C}$ . *Human Reproduction* 9, 597–603.
- [31] Gosden, R. (2008) Ovary and uterus transplantation. *Reproduction* 136, 671–680.
- [32] Baird, D.T., Webb, R., Campbell, B.K. et al. (1999) Long - term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at  $-196^{\circ}\text{C}$ . *Endocrinology* 140, 462–471.

- [33] Steliarova - Foucher, E., Stiller, C., Kaatsch, P. et al. (2004) Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 364, 2097–2105.
- [34] Byrne, J., Mulvihill, J.J., Myers, M.H. et al. (1987) Effects of treatment on fertility in long - term survivors of childhood or adolescent cancer. *New England Journal of Medicine* 317, 1315–1321.
- [35] 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.
- [36] Dewailly D1, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C, Mason H, Nelson SM, Visser JA, Wallace WH, Anderson RA. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 May-Jun;20(3):370-85. doi: 10.1093/humupd/dmt062. Epub 2014 Jan 14.
- [37] K. Majumder, T.A. Gelbaya, I. Laing, L.G. Nardo  
The use of anti-müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 150 (2010), pp. 166-170
- [38] S. Lee, S. Ozkavukcu, E. Heytens, F. Moy, R.M. Alappat, K. Oktay Anti-müllerian 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
- [39] L. Kotanidis, B. Asimakopoulos, N. Nikolettos Association between AMH, oocyte number and availability of embryos for cryopreservation in IVF *In Vivo*, 27 (2013), pp. 877-880
- [40] 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