



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ- ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ-ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ
ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ»

ΓΑΜΖΕ ΦΟΥΝΤΟΥΚΤΣΗ ΟΓΛΟΥ

ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2019

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1ος Εξεταστής (Επιβλέπων): Χριστίνα Μεσσίνη, Λέκτορας Μαιευτικής
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2ος Εξεταστής (Σύμβουλος): Αλέξανδρος Δαπόντε Καθηγητής Μαιευτικής
Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3ος Εξεταστής (Μέλος): Κωνσταντίνος Νταφόπουλος Μαιευτικής Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βιολογία της Αναπαραγωγής-Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία-Περιγεννητική Ιατρική» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Θα ήθελα να απευθύνω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος κ Δαπόντε Αλέξανδρο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον και ιδιαίτερο αντικείμενο.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κυρίους Κωνσταντίνο Νταφόπουλο, Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Κωνσταντίνο Δίνα Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης για την επιστημονική τους συμβολή.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω με τις πιο θερμές ευχές την κα Χριστίνα Μεσσήνη, Λέκτορα Μαιευτικής – Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για την καθοδήγηση και την αμέριστη συμπαράστασή της καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας και συγγραφής.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

2005-2011: Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

2012-2013: Ειδικευόμενη Ιατρός της Χειρουργικής Κλινικής, Νοσοκομείο Ξάνθης

2013-2014: Αγροτικός Ιατρός Π.Ι Αμμουδιάς Κέντρου Υγείας Ηράκλειας Νομού Σερρών

2014-2016: Ειδικευόμενη Ιατρός της Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Ξάνθης

2014-2018: Μεταπτυχικό στη Δοίκηση Μονάδων Υγείας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

2016-2019: Ειδικευόμενη Ιατρός της Β' Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ, Γ.Ν.Θ Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης

Σεπτέμβριος 2018: Απόκτηση του τίτλου ειδικότητας Μαιευτικής- Γυναικολογίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατήρηση της γονιμότητας αποτελεί ιατρική προσπάθεια με τεράστια δυναμική κατά την τελευταία δεκαετία. Πολλές αναφορές σχετικά με την διατήρηση της γονιμότητας έχουν γίνει σε συμπόσια, βιβλία και άρθρα. Στο παρελθόν, λόγω της προτεραιότητας στην επιβίωση των ογκολογικών ασθενών, καθώς και των λίγων διαθέσιμων επιλογών η διατήρηση της γονιμότητας δεν αποτελούσε προτεραιότητα,. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και της επιστήμης και την εύρεση και θέσπιση της υαλοποίησης ως μεθόδου κρυοσυντήρησης ωαρίων/εμβρύων άνοιξε νέος ορίζοντας στο πεδίο αυτό, με πολύ καλές πιθανότητες επίτευξης μίας μελλοντικής κύησης, τόσο για τους ογκολογικούς ασθενείς όσο και για τη διατήρηση της γονιμότητας για κοινωνικούς λόγους.

Οι μέθοδοι διατήρησης γονιμότητας όταν αναφερόμαστε σε προεφηβικούς ογκολογικούς ασθενείς αφορά αποκλειστικά στην κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ή ορχικού ιστού, με την υποβολή των παιδιών σε μία χειρουργική διαδικασία. Ενώ σε γυναίκες και άντρες αναπαραγωγικής ηλικίας η διατήρηση γονιμότητας γίνεται με κρυοσυντήρηση ώριμων γαμετών ή και εμβρύων. Για την κρυοσυντήρηση των ωαρίων απαραίτητη προϋπόθεση στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η υποβολή των γυναικών σε διέγερση των ωοθηκών και εν συνεχεία σε ωοληψία.

Στην παρούσα εργασία δίνεται ο ορισμός της διατήρησης γονιμότητας καθώς και τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται. Μέσω ανασκόπησης της βιβλιογραφίας αρχικά γίνεται λόγος για διατήρηση γονιμότητας για κοινωνικούς λόγους παραθέτοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες οργανισμών Αναπαραγωγικής Ιατρικής. Ακολούθως γίνεται αναφορά στους ογκολογικούς ασθενείς και τις δυνατότητες που πρέπει να τους προσφέρονται μέσω της τροποποίησης της κλασσικής διέγερσης των ωοθηκών, ώστε η διατήρηση γονιμότητας και για αυτές να είναι μία υπαρκτή και εφαρμόσιμη λύση.

SUMMARY

Fertility preservation is a medical field with great potential, especially in the last decade. This has been the area of interest for many scientific conferences, books and abstracts. Fertility conservation used to be neglected in the past as the survival of oncology patients, while was the priority and not many options were available then. The scientific and technological advances have contributed to breakthroughs in this field. Furthermore, the discovery and implementation of vitrification have made a revolution in the field of fertility preservation, increasing the chances of a successful pregnancy significantly not only for oncology patients but also for patients who make this choice for social reasons.

Fertility preservation in adolescence involves the cryopreservation of ovarian or testicular tissue through a surgical procedure, exclusively in oncology patients. In contrary, in men and women of reproductive age, fertility preservation involves the cryopreservation of mature gametes or embryos. It's worth mentioning, that for the oocyte cryopreservation, ovarian stimulation usually precedes and then oocyte retrieval follows.

In this paper, we discuss the definition of fertility preservation and we focus on the relevant protocols and guidelines. Through literature review we oppose the guidelines of Human Fertilization and Embryology Authority for this matter and we emphasizes on fertility preservation mostly performed for social reasons. Subsequently, we will highlight the importance of alteration and modification of the classical ovarian stimulation in regards to oncology patients, so that fertility preservation is an actual and feasible option for them.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

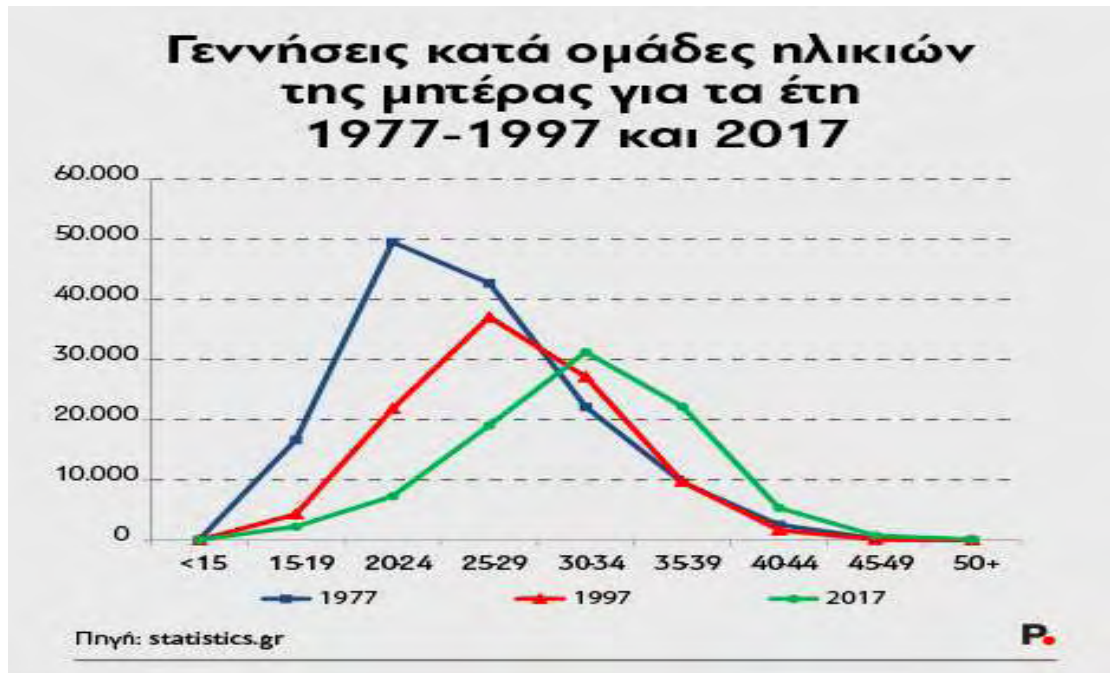
1. Ορισμός.....	8
2. Μέσος Όρος Ηλικίας Τεκνοποίησης Ελληνίδων	9
3. Κρυοσυντήρηση Ωαρίων για Κοινωνικούς Σκοπούς	12
4. Τεχνικές Κρυοσυντήρησης.....	13
5. Μη Ιατρικοί Λόγοι Κρυοσυντήρησης Ωαρίων.....	14
6. Ο κατάλληλος χρόνος για Κρυοσυντήρηση και ο αριθμός των Διαθέσιμων Ωαρίων	16
7. Κατευθυντήριες Οδηγίες Επιστημονικών Εταιρειών για Κρυοσυντήρηση Ωαρίων για μη Ιατρικούς Λόγους.....	18
8. Ογκολογικοί Ασθενείς.....	19
9. Οδηγίες της ASCO (American Society of Clinical Oncology).....	21
10. Καρκίνος και Αναπαραγωγική Λειτουργία	25
11. Διέγερση των Ωθηκών σε Καρκινοπαθείς	26
12. Η Ωοθηκική Διέγερση στην Ωχρινική Φάση του Κύκλου	27
13. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ	29
13.1 Πρωτόκολλο Ελεγχόμενης Ωοθηκικής Διέγερσης.....	29
13.2 Πρωτόκολλα Ωχρινικής Φάσης (Luteal Protocol)	30
13.3 Πρωτόκολλο Τυχαίας Έναρξης (Όψιμη Ωοθυλακική ή Ωχρινική Φάση) Ελεγχόμενη Ωοθηκική Διέγερση	32
14. Νέες Στρατηγικές Διέγερσης των Ωοθηκών: Από την Συμβατική στην Τυχαία και Διπλή Διέγερση.....	35
14.1 Διπλή Ωοθηκική Διέγερση (Double ovarian stimulation (DOS)- shanghai protocol.....	37
15. Διέγερση Ωοθηκών στις Γυναίκες με Καρκίνο του μαστού	41
16. Διέγερση Ωοθηκών στις Γυναίκες με Καρκίνο του ενδομητρίου.....	43
17. Συμπεράσματα	45
18. Βιβλιογραφία	47

ΟΡΙΣΜΟΣ: Ο όρος διατήρηση γονιμότητας αναφέρεται στην κρυοσυντήρηση ανθρώπινων γαμετών, δηλαδή σπερματοζωαρίων ή ωαρίων, ορχικού ή ωοθηκικού ιστού ή ακόμη και εμβρύων για μελλοντική χρήση.

Η διατήρηση της γονιμότητας μπορεί να οριστεί ως « η εφαρμογή χειρουργικών, ιατρικών ή εργαστηριακών διαδικασιών για τη διατήρηση των δυνατοτήτων γονικής μέριμνας στους ενήλικες ή τα παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο υπογονιμότητας πριν από το τέλος της φυσικής αναπαραγωγικής διάρκειας ζωής ». Το πεδίο απευθύνεται τόσο σε ιατρικές όσο και σε κοινωνικές ανάγκες, που εμπλέκουν περιπτώσεις όπου η γονιμότητα δυνητικά μπορεί να επηρεαστεί από γοναδοτοξικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά ή από περιβαλλοντικούς παράγοντες [1].

Τα περισσότερα άρθρα στην βιβλιογραφία σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας αναφέρονται σε ογκολογικούς ασθενείς, ωστόσο υπάρχουν και άλλες περιπτώσεις όπως αυτοάνοσα ή γενετικά νοσήματα που μπορούν να προκαλέσουν πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια στις γυναίκες ή υπογοναδισμό και oligo-αζωοσπερμία στους άνδρες. Επίσης τα τελευταία χρόνια διάφοροι κοινωνικοί λόγοι επιτάσσουν την ανάγκη εύρεσης λύσεων ειδικά για τις γυναίκες που ως γνωστόν η γονιμότητα τους επηρεάζεται δραματικά με την πάροδο της ηλικίας .

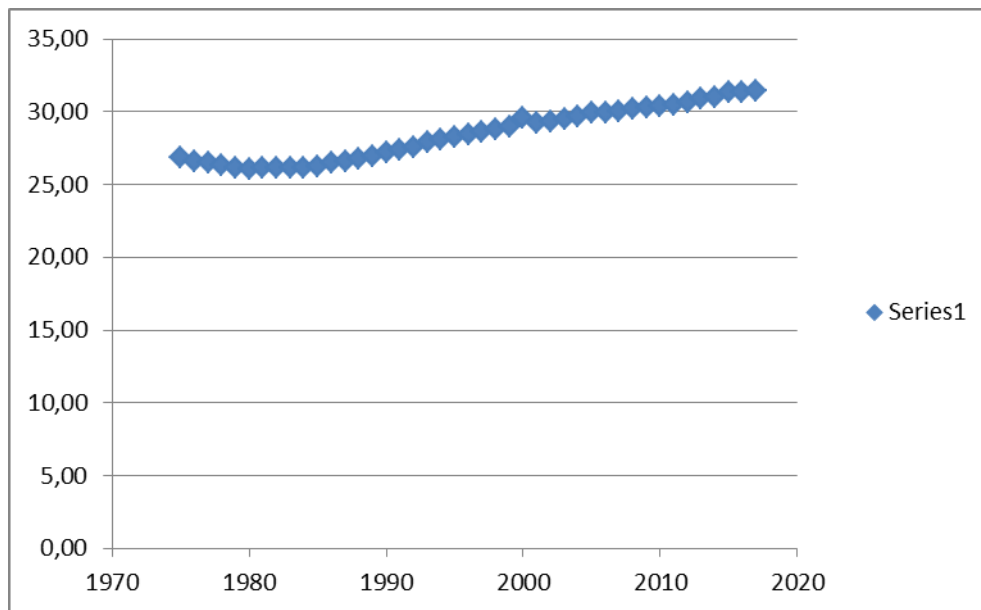
ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΛΛΗΝΙΔΩΝ



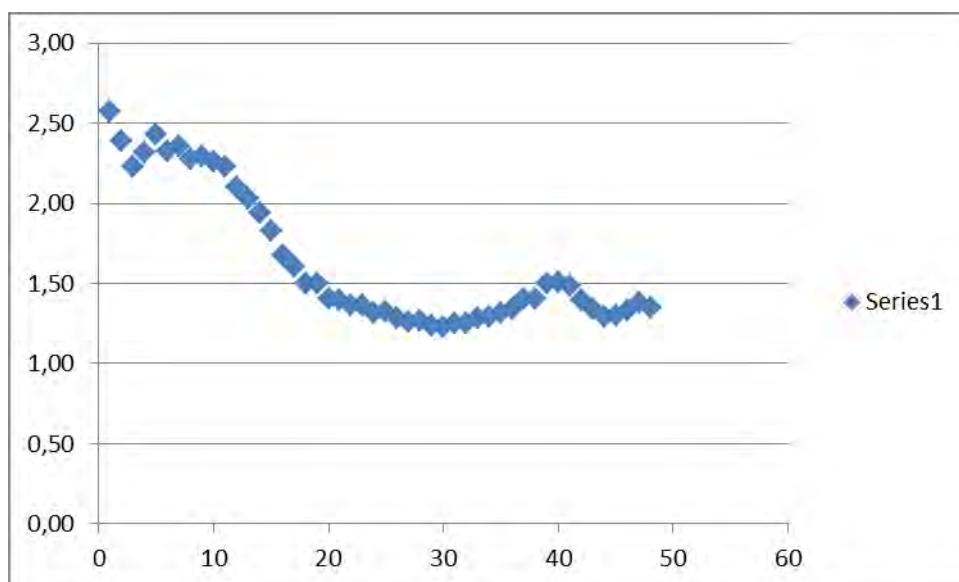
Γράφημα 1: Γεννήσεις κατά ομάδες ηλικιών της μητέρας για τα έτη 1977, 1997, 2017

(<https://www.statistics.gr/statistics>)

Με βάση το Γράφημα 1 φαίνεται πλέον ότι οι Ελληνίδες αποκτούν το πρώτο τους παιδί αρκετά μετά τα 30 έτη. Η μέση ηλικία τεκνοποίησης αυξήθηκε στην Ελλάδα από τα 26,1 έτη που ήταν το 1980, στα 31,5 έτη το 2017, γεγονός το οποίο οφείλεται στην μετανάστευση προς τα άνω της ηλικίας απόκτησης παιδιού/παιδιών και ειδικότερα στην ολοένα μεγαλύτερη συγκέντρωση των πρώτων γεννήσεων στις ηλικίες 30-34 ετών. Οι Ελληνίδες που αποκτούν παιδί άνω των 40 ετών αποτελούν πλέον ένα σημαντικό ποσοστό.



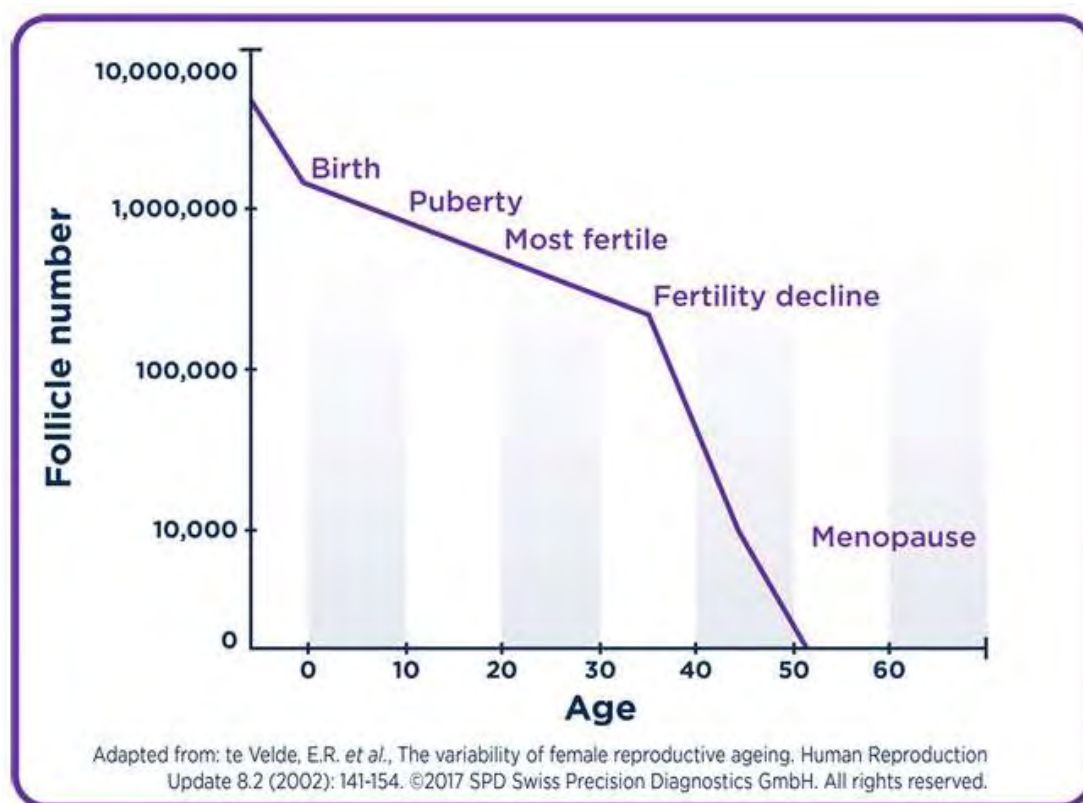
Γράφημα 2: Μέση ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση (ΕΛΣΤΑΤ, 2018)



Γράφημα 3: Δείκτης ολικής γονιμότητας (ΕΛΣΤΑΤ, 2018)

Η καθυστερημένη αυτή έλευση των γεννήσεων οφείλεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων όπως η επιμήκυνση των σπουδών των νέων, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής των γυναικών και στις σχέσεις ανάμεσα στα δυο φύλα, οι αλλαγές στον κύκλο ζωής των ζευγαριών (γάμος ή συμβίωση σε όλο και μεγαλύτερες ηλικίες, συχνότερα διαζύγια και δημιουργία μιας δεύτερης σχέσης όλο και πιο αργά) και η αυξανόμενη οικονομική αβεβαιότητα μεταξύ των νέων ενηλίκων [3].

Από την άλλη είναι γνωστό πλέον, ότι το ωοθηκικό απόθεμα μειώνεται με ταχύτατους ρυθμούς ειδικά μετά την ηλικία των 35 ετών, όπως απεικονίζεται και στο παρακάτω γράφημα 4. Για αυτούς τους λόγους οι γυναίκες άνω των 30 ετών που είτε για λόγους καριέρας, είτε λόγω έλλειψης μίας σταθερής σχέσης αναβάλουν την μητρότητα, μπαίνουν στην διαδικασία να κρυοσυντηρήσουν τα ωάρια τους.



Γράφημα 4: Οι ωοθηκικές εφευδείες συνάρτηση της ηλικίας [100]

ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ ΓΙΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΥΣ ΛΟΓΟΥΣ

Το ενδιαφέρον για την κρυοσυντήρηση των ωαρίων για μη ιατρικούς λόγους, που είναι γνωστό και ως εκλεκτική κατάψυξη ωαρίων, αυξάνεται λόγω των κοινωνικών μεταβολών, ιδίως με την ανακοίνωση από την Αμερικάνικη Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (American Society for Reproductive Medicine -ASRM) ότι πλέον δεν θεωρείται κάτι πειραματικό [1]. Η κρυοσυντήρηση ωαρίων (OC) είναι μια μέθοδος κατάψυξης των ωοκυττάρων προκειμένου να σταματήσουν τη βιολογική τους δραστηριότητα και να διατηρηθούν για μελλοντική χρήση.

Η κατάψυξη των ωαρίων θεωρήθηκε αρχικά ως μια επιλογή για τη διατήρηση της γονιμότητας κυρίως για ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο και δευτερευόντως μία επιλογή για γυναίκες που δεν είχαν σύντροφο την δεδομένη χρονική στιγμή ή και δεν ήταν στο άμεσο πρόγραμμα τους η τεκνοποίηση.. Το αρχικό πεδίο που ασχολήθηκε η διατήρηση υπογονιμότητας αφορούσε κυρίως ογκολογικούς ασθενείς [5].

Όπως προαναφέρθηκε η κατάψυξη των ωαρίων θεωρήθηκε αρχικά ως πειραματική διαδικασία [6], από την άρση της ως πειραματική διαδικασία από την ASRM έως σήμερα έχει κερδίσει δημοτικότητα, αποτελώντας μια επιλογή για όλες τις γυναίκες που επιθυμούν να επιτύχουν διατήρηση γονιμότητας. Σε τρία χρόνια (2012-2015), οι κύκλοι για τράπεζες ωοκυττάρων στις ΗΠΑ διπλασιάστηκαν, υπερβαίνοντας τα 7.500 [7]. Η κατάψυξη ωαρίων παρέχει ευελιξία στον οικογενειακό προγραμματισμό και προσφέρει στις γυναίκες την ευκαιρία να διατηρήσουν την γονιμότητά τους και να επιτύχουν κύηση σε μεγαλύτερη ηλικία. Η κατάψυξη ωαρίων για διατήρηση γονιμότητας ή η κατάψυξη για κοινωνικούς λόγους έτσι όπως ίθισται να λέγεται, θεωρείται ως η "δεύτερη μεγάλη εξέλιξη" που συμβάλλει στον αναπαραγωγικό έλεγχο μετά από την εκτεταμένη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών [8].

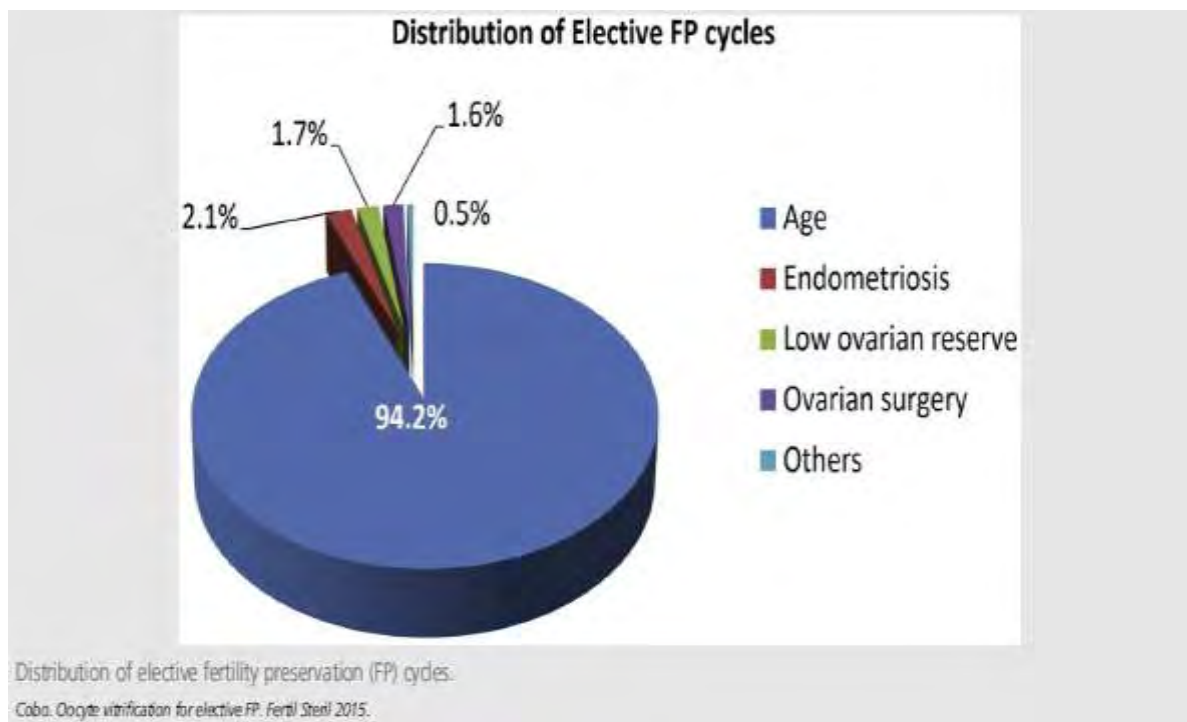
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Η επιστήμη της κρυοσυντήρησης βασίζεται στις θεμελιώδεις αρχές της κρυοβιολογίας, με τη χρήση συντήρησης εξαιρετικά χαμηλής θερμοκρασίας. Ο κύριος περιορισμός αυτής της διαδικασίας είναι καταστροφή των κυττάρων από σχηματισμό κρυστάλλων πάγου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ψύξης. Για να αποφευχθεί η κυτταρική βλάβη, ξεκίνησε η έννοια των κρυοπροστατευτικών παραγόντων. Οι κρυοπροστατευτικοί παράγοντες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: διεισδυτικοί και μη διεισδυτικοί. Τα διεισδυτικά κρυοπροστατευτικά (π.χ., γλυκερόλη) αλληλεπιδρούν με τις δομές μεμβράνης του κυττάρου και ρυθμίζουν τις συγκεντρώσεις των ενδο- και εξωκυτταρικών ηλεκτρολυτών και του νερού. Ο μηχανισμός των μη διεισδυτικών κρυοπροστατευτικών (π.χ. σακχαρόζη, αλβουμίνη) δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η διαδικασία αποψύξεως είναι εξίσου σημαντική για την επιβίωση των κρυοσυντηρημένων ωοκυττάρων [9].

Οι δύο βασικές προσεγγίσεις για την κατάψυξη ωαρίων είναι η βραδεία κατάψυξη και η υαλοποίηση. Στην αργή κατάψυξη, παρατηρείται σταδιακή μείωση της θερμοκρασίας των ωαρίων πριν από την έκθεση τους στο υγρό άζωτο [10]. Η υαλοποίηση περιλαμβάνει την άμεση έκθεση του δείγματος στο υγρό άζωτο. Την τελευταία δεκαετία, η αργή κατάψυξη έχει σταδιακά αντικατασταθεί από την υαλοποίηση [11]. Το κύριο μειονέκτημα της αργής κατάψυξης ήταν τα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης των ωοκυττάρων λόγω της κυτταρικής βλάβης που προκαλούνταν. Η υαλοποίηση αντιπροσωπεύει επί του παρόντος την καλύτερη μέθοδο για την κατάψυξη των ωαρίων [11,12]. Πιο συγκεκριμένα, πολλές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης ωαρίων μετά την υαλοποίηση σε σύγκριση με την τεχνική βραδείας κατάψυξης, [6]. Η ομάδα των Smith και συνεργάτων σύγκριναν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου βραδείας κατάψυξης με την υαλοποίηση για την επίτευξη κύησης. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η υαλοποίηση οδήγησε σε υψηλότερη επιβίωση ωοκυττάρων (81% έναντι 67%, $p < 0,001$), γονιμοποίηση (77% έναντι 67%, $p = 0,03$) και κλινικό ποσοστό κύησης ανά απόψυξη ωοκυττάρων (5,2% έναντι 1,7%, $p = 0,03$) σε σύγκριση με τη βραδεία κατάψυξη [13].

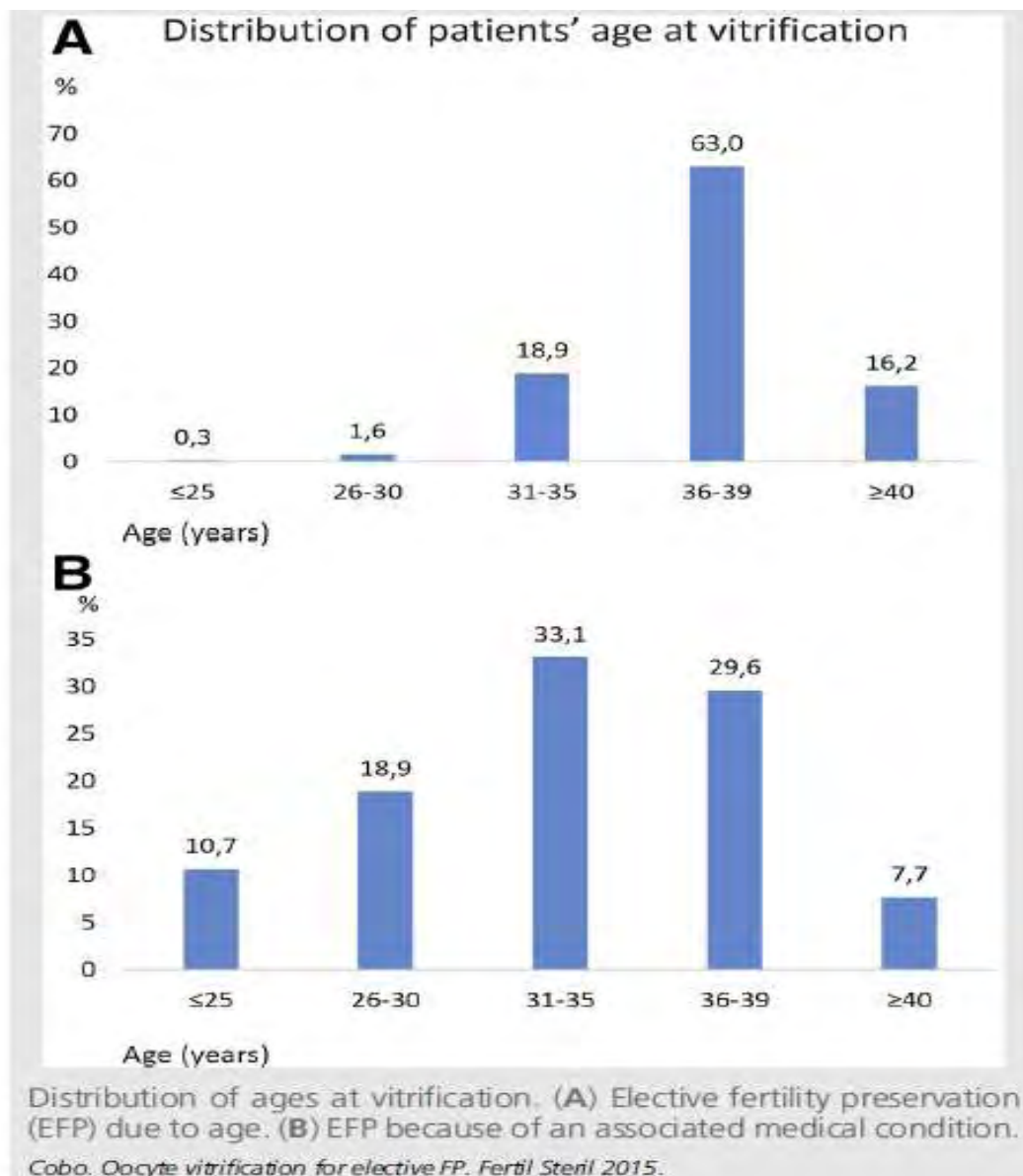
ΜΗ ΙΑΤΡΙΚΟΙ ΛΟΓΟΙ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΩΑΡΙΩΝ

Η κύρια ομάδα των ασθενών που ζητούν την κατάψυξη των ωαρίων τους για μη ιατρικές ενδείξεις περιλαμβάνουν εκείνες τις γυναίκες που αναμένεται να μειωθεί η αναπαραγωγική τους ικανότητα λόγω προχωρημένης ηλικίας. Είναι γεγονός ότι η ζήτηση για παρεμβάσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης αυξήθηκε κατά 9% από το 2003 έως το 2009, αλλά αυτή η άνοδος φθάνει στο 41% στις γυναίκες άνω των 40 ετών. Η μητρική ηλικία της πρώτης κύησης συνεχώς αυξάνεται από τη δεκαετία του 1970. Οι λόγοι γι' αυτό είναι πολύπλοκοι και ποικίλοι, αλλά το κοινωνικοπολιτιστικό περιβάλλον αναμφισβήτητα οδηγεί τις γυναίκες να αναζητήσουν προσωπική, επαγγελματική και οικονομική σταθερότητα πριν ξεκινήσουν την δημιουργία οικογένειας και απόκτηση παιδιών. Σύμφωνα με μια μελέτη σχεδόν το 80% των ασθενών κατά τη στιγμή της κατάψυξης των ωαρίων δεν είχαν σύντροφο, και το 75% αυτών των γυναικών είχε υψηλό μορφωτικό επίπεδο [14]. Σύμφωνα και με αρκετές άλλες μελέτες[15, 16, 17] η δυσκολία εύρεσης κατάλληλου συντρόφου και έλλειψη συμβιβασμού μεταξύ των των ζευγαριών για τη δημιουργία μιας οικογένειας είναι δύο από τους κύριους τους λόγους για την αναβολή της μητρότητας, ειδικά στις περιπτώσεις υψηλού μορφωτικού επιπέδου γυναικών.



Γράφημα 5: Η κατανομή των επιλεκτικών κύκλων για διατήρηση γονιμότητας, [14].

Όπως φαίνεται και από το γράφημα 5, η κρυοσυντήρηση ωαρίων γίνεται σχεδόν αποκλειστικά για διατήρηση γονιμότητας λόγω ηλικίας όταν δεν συντρέχουν λόγοι κακοήθους νοσήματος. Από την άλλη μεγάλη σημασία έχει και το πότε λαμβάνεται η απόφαση για την κρυοσυντήρηση. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι γυναίκες εξακολουθούν να το αποφασίζουν πολύ αργά. Ο μέσος όρος ηλικίας που λαμβάνεται αυτή η απόφαση είναι τα 37 έτη, η οποία είναι πέρα από τη βέλτιστη ηλικία για μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αυτό αντικατοπτρίζεται με σαφήνεια στο γράφημα 6.



Γράφημα 6: Η κατανομή της ηλικίας των γυναικών που καταφεύγουν σε κρυοσυντήρηση ωαρίων [14].

Ο ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΚΑΙ Ο ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΩΝ ΩΑΡΙΩΝ

Ένας από τους κύριους προβληματισμούς που τίθεται όσον αφορά την κατάψυξη ωαρίων, είναι ο αριθμός των απαραίτητων ωαρίων που πρέπει να κρυοσυντηρηθούν, ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες μίας μελλοντικής κύησης και ορθότερα της γέννηση ενός παιδιού (live birth). Η αξιολόγηση της ποιότητας των ωαρίων εξακολουθεί να είναι υποκειμενική. Η καλύτερη προσέγγιση στο θέμα αυτό δίνεται από την ηλικία της γυναίκας, επειδή γνωρίζουμε ότι σχεδόν το 80% των ωοκυττάρων είναι ήδη ανευπλοειδικά στην ηλικία των 40 ετών [18].

Σύμφωνα με την μελέτη των Cobo, A., και συνεργατών, όσο περισσότερα ωοκύτταρα είναι διαθέσιμα τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για μια μελλοντική κύηση αλλά όπως φάνηκε η σχέση δεν είναι γραμμική όμως είναι στενά συνδεδεμένη με την ηλικία της κάθε γυναίκας. Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο συνολικό ποσοτό ζωντανών γεννήσεων (cumulative live birth rates-CLBR) όταν χρησιμοποιούνται μόνο πέντε ωοκύτταρα

(15,4%) σε σύγκριση με τη χρήση οκτώ ωοκυττάρων (40,8%), πράγμα που σημαίνει αύξηση 8,4% του CLBR ανά επιπρόσθετο ωοκύτταρο εάν οι γυναίκες ήταν κάτω των 35 ετών. Αν ήταν ηλικίας 36 ετών και άνω χρησιμοποιώντας το ίδιο αριθμό ωαρίων, η αύξηση του CLBR ήταν μικρότερη (από το CLBR 5,1% με τη χρήση πέντε ωοκυττάρων σε 19,9% όταν χρησιμοποιήθηκαν οκτώ ωοκύτταρα, πράγμα που σημαίνει αύξηση του CLBR κατά 4,9% ανά πρόσθετο ωοκύτταρο). Επιπλέον, το ποσοστό επιτυχίας στην νεώτερη ομάδα (< 35 ετών) ήταν διπλάσια από εκείνη στην προχωρημένη ηλικιακή ομάδα γυναικών (>36 ετών 60,5% έναντι 29,7%, αντίστοιχα) όταν χρησιμοποιήθηκαν δέκα ωοκύτταρα. Με 15 ωοκύτταρα, το CLBR συνέχισε να αυξάνεται στην ομάδα των γυναικών κάτω των 35 ετών, ενώ με τον ίδιο αριθμό ωαρίων ήταν σταθερό στην ομάδα των γυναικών ηλικίας 36 ετών και άνω, πράγμα που σημαίνει ότι σε αυτό το σημείο η επιτυχία είναι ανεξάρτητη από τον αριθμό των διαθέσιμων ωοκυττάρων. Βάση των δεδομένων αυτών προτάθηκε να υαλοποιηθούν τουλάχιστον οκτώ έως δέκα ωοκύτταρα MII για να δώσουν ένα λογικό ποσοστό επιτυχίας για το μέλλον. Σε γυναίκες μεγαλύτερες

από 36 ετών, οι αριθμοί των απαραίτητων ωοκυττάρων πρέπει να εξατομικευθούν μαζί με την δυνατότητα διενέργειας προεμφυτευτικού ελέγχου.

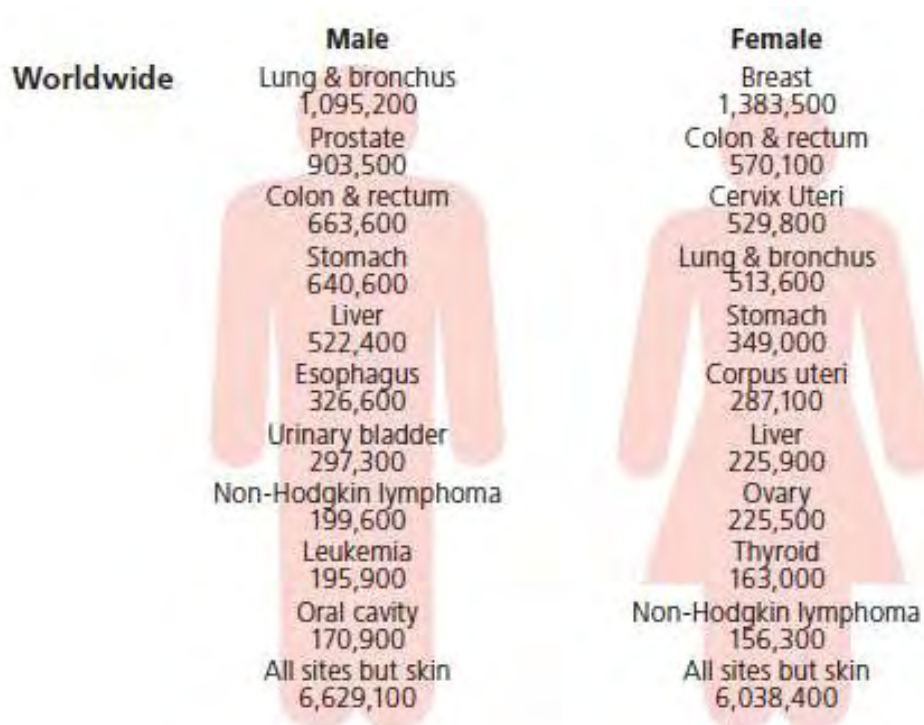
Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η κρυοσυντήρηση ωαρίων είναι μία επιλογή για γυναίκες που θέλουν να «καθυστερήσουν» την μητρότητα και να έχουν εξίσου καλές πιθανότητες για να γεννήσουν στο μέλλον το βιολογικό τους παιδί. Είναι βέβαια πολύ σημαντικό η ενημέρωση και η απόφαση της κρυοσυντήρησης των γαμετών τους να λάβει χώρα όσο το δυνατόν σε μικρότερες ηλικίες ώστε να τις προσφέρει καλές πιθανότητες κύησης και γέννησης τέκνου μελλοντικά.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΩΑΡΙΩΝ ΓΙΑ ΜΗ ΙΑΤΡΙΚΟΥΣ
ΛΟΓΟΥΣ**

ESHRE,2012	Αγκάλιασε την ιδέα της κρυοσυντήρησης ωαρίων για αποφυγή υπογονιμότητας οφειλόμενης στην ηλικία. Συνέστησε επαρκή πληροφόρηση των γυναικών ώστε να μη δημιουργούνται ψευδείς προσδοκίες
American Society of Reproductive Medicine & Society for Assisted Reproductive Technology (ASRM&SART), 2014	Υποστήριξαν ότι η κρυοσυντήρηση ωαρίων δεν πρέπει να προτείνεται για την παράκαμψη προβλημάτων γονιμότητας που οφείλονται στην ηλικία, λόγω μη επαρκών στοιχείων για την ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, ηθικά ζητήματα, συναισθηματικούς κινδύνους & ζητήματα κόστους/αποτελεσματικότητας που συνδέονται με αυτήν την πρακτική.
American College of Obstetricians & Gynecologists, 2015	Υιοθέτησε τη γνώμη των ASRM & SART
American Society of Reproductive Medicine, 2016	Εξέδωσε γνώμη της Επιτροπής Ηθικής αναγνωρίζοντας ότι η κρυοσυντήρηση ωαρίων για αποφυγή υπογονιμότητας οφειλόμενης στην ηλικία είναι ηθικά αποδεκτή. Υπογραμμίζει την ανάγκη για συλλογή δεδομένων για να τεκμηριωθεί η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και σωστή χρήση της μεθόδου.
Canadian Fertility & Andrology Society, 2014	Εξέδωσε οδηγίες, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συμβουλευτική σχετικά με τις πιθανότητες επιτυχίας
Royal College of Obstetricians & Gynecologists, 2018	Συνέστησε προσοχή στις γυναίκες που επιθυμούν να κρυοσυντηρήσουν ωάρια για κοινωνικούς λόγους, γιατί τα κρυοσυντηρημένα ωάρια δεν εγγυώνται απόκτηση παιδιού στο μέλλον
Μεγάλη Βρετανία, 2018	Η φύλαξη κρυοσυντηρημένων ωαρίων για κοινωνικούς λόγους περιορίζεται σε 10 έτη

Πίνακας 1

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ



Εικόνα 1: Ο επιπολασμός του καρκίνου στα δύο φύλα [93]

Σύμφωνα με τα παγκόσμια στατιστικά δεδομένα ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες είναι ο καρκίνος του μαστού και γενικά οι γυναικολογικοί καρκίνοι καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα μεταξύ άλλων κακοήθων νοσημάτων.

Αναμφισβήτητα στους ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να δίνεται έμφαση στη διατήρηση της γονιμότητάς τους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου το 7% των γυναικών με διάγνωση καρκίνου το 2004 ήταν ηλικίας κάτω των 40 ετών [19]. Σε μια έρευνα μεταξύ γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, οι οποίες πάσχουν από καρκίνο του μαστού [20] διαπίστωθηκε ότι περισσότερο από το ήμισυ των ερωτηθέντων αναφέραν την υπογονιμότητα ως ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπειών του καρκίνου, ενώ το 29% ανέφερε ότι οι ανησυχίες σχετικά με τη υπογονιμότητα επηρέασαν τις αποφάσεις θεραπείας, το 70% αναφέρονταν συζητήσεις σχετικά με τις ανησυχίες γονιμότητας με τους γιατρούς τους, αλλά μόνο το 51% πίστευαν ότι οι ανησυχίες τους αντιμετωπίστηκαν επαρκώς.

Αυτό οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι πολλοί πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης δεν είναι εξοικειωμένοι με τις τρέχουσες τεχνικές διατήρησης γονιμότητας. Μια πρόσφατη έρευνα σε ένα τμήμα παιδιατρικής αιματολογίας / ογκολογίας έδειξε ότι η πλειονότητα των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης γνώριζε τις δυσμενείς επιπτώσεις που έχουν οι αλκυλιωτικοί παράγοντες και πυελική ακτινοβολία στη γονιμότητα, αν και μόνο οι μισοί ήταν ενήμεροι για τις τρέχουσες έρευνες και τεχνολογίες στη διατήρηση της γονιμότητας. Μόνο το ένα τρίτο των ερωτηθέντων παρόχων διαβουλεύεται επί του παρόντος ειδικούς, παρόλο που σχεδόν όλοι συμφώνησαν ότι οι πάροχοι και οι οικογένειες ασθενών χρειάζονται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας του καρκίνου στη γονιμότητα [21]. Για να βοηθήσει στην επίλυση αυτού του προβλήματος, η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (American Society of Clinical Oncology-ASCO) εξέδωσε κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ανάγκη ο ογκολόγος να συζητήσει για την διατήρηση γονιμότητας, αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές θα αναφερθούν παρακάτω. Η δημιουργία μίας καλής συνεργασίας μεταξύ ογκολόγων και ειδικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή ολοκληρωμένη φροντίδα των νέων γυναικών που πάσχουν από καρκίνο.

Οι επιζήμιες συνέπειες της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας στην γονιμότητα είναι γνωστές. Σύμφωνα με τους Ginsburg., και συνεργάτες [22] σημειώθηκε μία μειωμένη ανταπόκριση των ωοθηκών των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Αλκυλιωτικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με βλάβη των ωοθηκών [23].

Παρόλο που έχουν μελετηθεί οι δυσμενείς επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου στη γονιμότητα, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της ίδιας της ασθένειας παραμένουν άγνωστες. Δεδομένων των περιορισμένων ασθενών με καρκίνο στους οποίους έχει προσφερθεί διατήρηση της γονιμότητας, τα ποσοστά λήψης ωαρίων και τα αποτελέσματα γονιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Μία θεωρία είναι ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να αποκρίνονται ελάχιστα στην διέγερση των ωοθηκών επειδή ο καρκίνος είναι τυπικά καταβολική κατάσταση που αυξάνει τα επίπεδα των ορμονών στρες [24].

ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ASCO (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY)

- Οι ογκολόγοι, ακτινοθεραπευτές, παιδοογκολόγοι, γυναικολόγοι ογκολόγοι και γενικά χειρουργοί ογκολόγοι οφείλουν να ενημερώνουν τους ίδιους τους ασθενείς με καρκίνο ή τους γονείς των παιδιών που πάσχουν σχετικά με τη δυνατότητα διατήρησης της γονιμότητας τους πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας αντικαρκινικής.
- Οι ασθενείς που εκφράζουν ενδιαφέρον για τη διατήρηση της γονιμότητας πρέπει να παραπέμπονται στις αντίστοιχες Μονάδες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.
- Προκειμένου να διατηρηθεί το πλήρες φάσμα των επιλογών, οι προσεγγίσεις διατήρησης της γονιμότητας πρέπει να συζητηθούν πριν την έναρξη της θεραπείας. Η συζήτηση μπορεί τελικά να μειώσει την ανησυχία και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής.

Ενήλικοι άνδρες

- Κρυοσυντήρηση σπέρματος: Οι άντρες μετά την ήβη οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία για καρκίνο, θα πρέπει να ενημερώνονται για τη δυνατότητα κρυοσυντήρησης του σπέρματος καθώς και για την αποτελεσματικότητα της.
- Ορμονική γοναδοπροστασία: Η ορμονική θεραπεία στους άνδρες δεν είναι επιτυχής στη διατήρηση της γονιμότητας και δεν συστήνεται.
- Άλλες μέθοδοι για τη διατήρηση της ανδρικής γονιμότητας: Άλλες μέθοδοι, όπως η κρυοσυντήρηση του ορχικού ιστού για μελλοντική χρήση, θα πρέπει να εκτελείται μόνο ως μέρος κλινικών δοκιμών ή να εγκρίνεται σε πειραματικά πρωτόκολλα.
- Μετα την χημειοθεραπεία: Συνιστάται ιδιαίτερα να συλλέγεται το σπέρμα πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας επειδή η ποιότητα του δείγματος

και η ακεραιότητα του DNA του σπέρματος μπορεί να διακυβευθεί μετά από μία θεραπεία. Οι άνδρες θα πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο μεγαλύτερης γενετικής βλάβης στο σπέρμα που συλλέγεται μετά την έναρξη της θεραπείας. Αν και η ποιότητα και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων μπορεί να είναι ήδη επηρεασμένα πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας δεν πρέπει να αποθαρρύνονται οι ασθενείς από την κρυοσυντήρηση του σπέρματος.

Ενήλικες γυναίκες

- Κρυοσυντήρηση εμβρύου: Η κρυοσυντήρηση εμβρύου είναι μια καθιερωμένη μέθοδος διατήρησης γονιμότητας
- Κρυοσυντήρηση των μη γονιμοποιημένων ωοκυττάρων: Η κρυοσυντήρηση των μη γονιμοποιημένων ωοκυττάρων είναι μια επιλογή και μπορεί να είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για γυναίκες που δεν έχουν σύντροφο, δεν επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν σπέρμα δότη ή έχουν θρησκευτικές ή ηθικές αντιρρήσεις για την κατάψυξη των εμβρύων. Η κρυοσυντήρηση των ωαρίων πρέπει να πραγματοποιείται σε κέντρα με απαραίτητη εξειδίκευση. Από τον Οκτώβριο του 2012, η Αμερικανική Εταιρεία για την Αναπαραγωγική Ιατρική δεν θεωρεί πλέον αυτή τη διαδικασία πειραματική.

Σημαντική σημείωση: Πλέον είναι διαθέσιμα πιο ευέλικτα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών για συλλογή ωοκυττάρων. Ο χρόνος αυτής της διαδικασίας δεν εξαρτάται υποχρεωτικά από τον εμμηνορρυσιακό κύκλο στις περισσότερες περιπτώσεις και η διέγερση μπορεί να ξεκινήσει άμεσα. Έτσι, η συλλογή ωοκυττάρων για τον σκοπό της κρυοσυντήρησης των ωαρίων ή εμβρύων είναι τώρα δυνατή σε οποιαδήποτε ημέρα του κύκλου.

- Συντηρητική γυναικολογική χειρουργική: Σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας για τα πρώιμα στάδια έως IB (διάμετρο όγκου έως 2 cm και διήθηση <10 mm), συντηρητική χειρουργική μέθοδος αποτελεί η ριζική τραχηλεκτομή. Η αντιμετώπιση όλων των γυναικολογικών κακοηθειών, έχουν γενικά επικεντρωθεί στο να κάνουν λιγότερο ακρωτηριαστικές χειρουργικές επεμβάσεις, με σκοπό τη διατήρηση της αναπαραγωγικής

ικανότητας της ασθενούς . Η κυστεκτομή των ωοθηκών μπορεί να πραγματοποιηθεί για τον πρώιμο καρκίνο των ωοθηκών.

- Καταστολή των ωοθηκών: Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την χρήση GnRH αγωνιστών για τη διατήρηση της γονιμότητας. Αναγνωρίζεται ότι, όταν δεν είναι εφικτές οι μέθοδοι όπως η κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύων ή ωοθηκικού ιστού καθώς επίσης όταν πρόκειται για νέες γυναίκες με καρκίνο του μαστού, τα GnRHa μπορεί να μειώσουν την προσβολή των ωοθηκών από την χημειοθεραπεία. Ωστόσο, τα GnRHa δεν αντικαθιστούν τις άλλες καθιερωμένες μεθόδους διατήρησης της γονιμότητας.
- Κρυοσυντήρηση και επανεμφύτευση ωοθηκικού ιστού : Κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού με σκοπό την μελλοντική επανεμφύτευση δεν απαιτεί διέγερση των ωοθηκών και μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεσα. Είναι η μόνη διαθέσιμη μέθοδος στα παιδιά. Τέλος, αυτή η μέθοδος μπορεί επίσης να εξασφαλίζει την λειτουργία των ωοθηκών. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για να επιβεβαιωθεί εάν είναι ασφαλής σε ασθενείς με λευχαιμία.

Σημαντική σημείωση: Η κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού παραμένει πειραματική. Ωστόσο, τα αναδυόμενα δεδομένα ενδέχεται να προκαλέσουν επανεξέταση αυτής της διαδικασίας στο μέλλον (η τεχνική αυτή έχει ήδη ληφθεί υπόψη ως μη πειραματικό σε ορισμένες χώρες και η πειραματική του κατάσταση βρίσκεται υπό αξιολόγηση στις Ηνωμένες Πολιτείες).

Ο ρόλος των θεραπόντων ιατρών

- Όλοι οι φορείς παροχής ογκολογικής περίθαλψης πρέπει να ενημερώνουν για την πιθανότητα υπογονιμότητας μετά από τη θεραπεία για τον καρκίνο. Η ενημέρωση των ασθενών θα πρέπει να πραγματοποιηθεί το συντομότερο δυνατόν, από τη στιγμή της διάγνωσης ενώ μπορεί να γίνει ταυτόχρονα με τη σταδιοποίηση και τον σχεδιασμό της θεραπείας.
- Να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να συμμετέχουν σε μητρώα και κλινικές μελέτες, όπως είναι διαθέσιμες, για να καθορίσουν περαιτέρω την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων και στρατηγικών.

Ειδικές καταστάσεις: Παιδιά

- Πρέπει να προτείνονται μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας (π.χ. κρυοσυντήρηση ωαρίων ή σπερματοζωαρίων) για παιδιά που είναι στην εφηβεία με την σύμφωνη γνώμη ασθενούς και με συγκατάθεση γονέα ή κηδεμόνα. Για τα παιδιά πριν την ήβη, η μόνη επιλογή για διατήρηση γονιμότητας είναι η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ή ορχικού ιστού, οι οποίες είναι διερευνητικές-πειραματικές.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ο καρκίνος σχετίζεται με αυξημένη καταβολική κατάσταση και υποσιτισμό. Πολλοί ασθενείς θα βιώσουν απώλεια βάρους που μπορεί να επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, μειώνοντας έτσι την αναπαραγωγική ικανότητα. Υποθαλαμική δυσλειτουργία και μείωση στα επίπεδα των γοναδοτροπινών έχει παρατηρηθεί σε απώλεια βάρους [26]. Οι ορμόνες του στρες μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της προλακτίνης (PRL) και ενδογενή παραγωγή οπιούχων, καταστέλλοντας τα επίπεδα των γοναδοτροπινών και περαιτέρω διαταραχή της γονιμότητας [27].

Αν και δεν έχει διαπιστωθεί σημαντική διαφορά στον αριθμό των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν σε άτομα με καρκίνο και υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με καρκίνο χρειάστηκαν σημαντικά υψηλότερη δόση γοναδοτροπινών κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Επίσης ακόμη και με μεγαλύτερη και πιο επιθετική διέγερση, τα άτομα με καρκίνο ήταν πιο πιθανό να είναι πτωχές απαντήτριες. Τα ευρήματά αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι ασθενείς με καρκίνο μπορεί να έχουν μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα δευτερογενώς λόγω της ασθένειας τους[28].

Σε μία σειρά περιπτώσεων από τους Pal και συνεργάτες [29], ο αριθμός των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν κατά τη σύγκριση των ασθενών με καρκίνο και μια ομάδα ελέγχου ασθενών με υπογονιμότητα σαλπινγικού παράγοντα ήταν παρόμοιος. Ωστόσο, το ποσοστό των ώριμων ωοκυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερο και τα ωοκύτταρα ήταν επίσης κατώτερης ποιότητας και είχαν χαμηλότερο ποσοστό γονιμοποίησης.

Σε άνδρες με καρκίνο, η κρυοσυντήρηση σπέρματος και η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI) έχουν ξεπεράσει επιτυχώς πολλά εμπόδια στην ανδρική υπογονιμότητα. Οι επιλογές που είναι σήμερα διαθέσιμες για τους καρκινοπαθείς ασθενείς εξακολουθούν να είναι περιορισμένες. Παρά την πρόοδο που σημειώθηκε στις θεραπείες, όπως η μεταμόσχευση του ωοθηκικού ιστού και η κρυοσυντήρηση των ωαρίων, το ποσοστό επιτυχίας αυτών των θεραπειών δεν είναι η βέλτιστη.

ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΕΙΣ

Διέγερση των ωοθηκών για την κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων ή εμβρύων είναι η προτεινόμενη μέθοδος για τη διατήρηση της γονιμότητας σε καρκινοπαθείς λόγω των υψηλότερων ποσοστών επιτυχίας σε σύγκριση με άλλες πιο πειραματικές τεχνικές [30, 31]. Συμβατικά, η ωοθηκική διέγερση για κρυοσυντήρηση των ωοκυττάρων / εμβρύων ξεκινά στην αρχή του κύκλου, ακολουθώντας τα κλασσικά πρωτόκολλα. Ωστόσο, αυτή η μεθοδολογία μπορεί να απαιτηθεί 2-6 εβδομάδες, ανάλογα με τις γυναίκες και την φάση του εμμηνορρυσιακού τους κύκλου την στιγμή της διάγνωσης μίας κακοήθειας και συνεπώς αυτό λειτουργεί ως ανασταλτικός παράγοντας για την «εμπύχωση» των καρκινοπαθών στις μεθόδους διατήρησης γονιμότητας. Για κύκλους όπου εφαρμόζεται το μακρύ πρωτόκολλο του αγωνιστή (down-regulated cycles) για γονιμοποίηση in vitro (IVF) απαιτείται χρονικό διάστημα 9-14 ημερών διέγερσης των ωοθηκών με εξωγενείς γοναδοτροπίνες αφού προηγηθεί η καταστολή των ωοθηκών με GnRH αγωνιστή για 2 εβδομάδες. Οι ανταγωνιστές GnRH μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συντομεύσουν το χρονικό πλαίσιο με άμεση καταστολή απελευθέρωση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση, έτσι αποτρέποντας μια πρόωρη εμφάνιση κύματος LH όταν προστίθενται την ημέρα 6 του κύκλου διέγερσης ή όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάσει στα 12-14 mm [32]. Παρόλο που η χρήση ανταγωνιστών GnRH έχει μειώσει σημαντικά το διάστημα από την έναρξη της διέγερσης έως την κρυοσυντήρηση εμβρύων / ωοκυττάρων, αυτό εξακολουθεί να απαιτεί παραδοσιακά την έλευση της εμμήνου ρύσεως πριν από την έναρξη της διέγερσης των ωοθηκών. Ως αποτέλεσμα, παραμένει η πιθανότητα σημαντικής καθυστέρησης της θεραπείας του καρκίνου καθώς και της αύξησης του ψυχολογικού στρες για την ασθενή και τον θεράποντα ιατρό.

Επειδή υπάρχει συχνά επείγουσα ανάγκη να ξεκινήσει η αντικαρκινική θεραπεία, έχουν προταθεί πρωτόκολλα με εναλλακτικό χρονοδιάγραμμα [33-36]. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Την άμεση έναρξη διέγερσης των ωοθηκών με χορήγηση γοναδοτροπινών ανεξαρτήτως φάσης του κύκλου.

Η ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΤΗΝ ΩΧΡΙΝΙΚΗ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη των ωοθυλακίων στις ωοθήκες που έχει ως αποτέλεσμα την ωοθυλακιόρρηξία, είναι μια σύνθετη διαδικασία που συντονίζεται από διεγερτικούς και ανασταλτικούς ενδοκρινείς, αυτοκρινείς και παρακρινείς παράγοντες [37].

Η έννοια της ωοθυλακιόγένεσης περιλαμβάνει την στρατολόγηση ενός αριθμού ωοθυλακίων σε κάθε ωοθήκη κατά τη διάρκεια της ονομαζόμενης διακυκλικής περιόδου [38]. Τελικώς, επιλέγεται ένα μόνο ωοθυλάκιο κατά την ωοθυλακική φάση, ενώ τα υπόλοιπα υφίστανται ατρησία [39]. Ωστόσο, έχειδειχθεί ότι κοιλοτικά ωοθυλάκια υπάρχουν στις ωοθήκες κατά την ωχρινική φάση τα οποία δεν βρίσκονται σε φάση ατρησίας, αλλά στα αρχικά στάδια της εξέλιξης των ωοθυλακίων. Αυτό δείχνει διάφορα κύματα ανάπτυξης ωοθυλακίων εντός ενός ωοθυλακικού κύκλου [40].

Ασθενείς που επιτακτικά πρέπει να αρχίσουν την αντικαρκινική θεραπεία και επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα δεν έχουν μεγάλο χρονικό διάστημα διαθέσιμο έως την έναρξη της θεραπείας αυτής, προκειμένου να υποβληθούν στις καθορισμένες αγωγές διέγερσης των ωοθηκών στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου ή μετά από καταστολή της υπόφυσης με GnRH αγωνιστές. Επιπλέον, είναι γνωστή η μείωση της αποτελεσματικότητας της εξωσωματικής γονιμοποίησης μετά από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, κάτι που ενισχύει τη σημασία της έγκαιρης συζήτησης με την ασθενή για τις διαθέσιμες στρατηγικές και απόπειρα διατήρησης της γονιμότητας, πριν από την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας [41].

Στην μελέτη των von Wolff, M, και συνεργατών [36] δύο ασθενείς με καρκίνο του μαστού που βρίσκονταν στην μέση ωχρινική φάση έλαβαν ανταγωνιστή GnRH, με αποτέλεσμα την ταχεία πτώση της προγεστερόνης ακολουθούμενη από έμμηνο ρύση 2-4 ημέρες αργότερα. Η διέγερση των ωοθηκών ακολουθήθηκε 4 ημέρες μετά την εφαρμογή ανταγωνιστή, χρησιμοποιώντας hMG (FSH+LH) 150 IU / ημέρα. Οι δύο ασθενείς διεγέρθηκαν για 9 και 11 ημέρες αντίστοιχα. Μετά την ωοληψία ελήφθησαν 8 και 6 ωοκύτταρα και στη συνέχεια 6 και 4 ωοκύτταρα γονιμοποιήθηκαν επιτυχώς με εξωσωματική γονιμοποίηση, με ποσοστό

γονιμοποίησης 71%. Η διέγερση των ωοθηκών μαζί με την χορήγηση του GnRH ανταγωνιστή που προηγήθηκε ήταν συνολικά 16 ημέρες.

Η έννοια της πρόκλησης της ωχρινόλυσης από ανταγωνιστές GnRH, ακολουθούμενη από διέγερση των ωοθηκών λίγες ημέρες αργότερα κατά την έναρξη την εμμηνορυσίας, έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες που περιλαμβάνουν υγιείς ασθενείς με υπογονιμότητα για την αύξηση της αποτελεσματικότητας της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ο συγχρονισμός των ωοθυλακίων αναμένεται επίσης να αυξήσει τον αριθμό των ωοκυττάρων στις πτωχές απαντήτριες [43]. Σύμφωνα με την έρευνα αυτή με 72 κύκλους IVF / ICSI σε πτωχές απαντήτριες αποκτήθηκαν σημαντικά περισσότερα ωοκύτταρα χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο CRASH(χορήγηση 3 mg ενός GnRH ανταγωνιστή στην προχωρημένη ωχρινική φάση και διέγερση με FSH) σε σύγκριση με το μακρύ πρωτόκολλο (4.3 έναντι 2.4 ωοκύτταρα).

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

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 σε ογκολογικούς ασθενείς [44].

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[45]. 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 [46]. Άλλος λόγος είναι ότι, σε αντίθεση με τους αγωνιστές GnRH, οι GnRH ανταγωνιστές δρουν ταχέως για την καταστολή των υποφυσιακών ορμονών και κυρίως της ωχρινοποιητικής 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 6^η ημέρα της διέγερσης με γοναδοτροπίνες (Σχήμα 1α). 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.

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 [47,48]. 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 [47,48]. Ως αποτέλεσμα, η διέγερση των ωοθηκών μπορεί να λάβει χώρα νωρίτερα, χωρίς την αναμονή της κανονικής εμμήνου ρύσεως (Σχήμα 1b). Κατά την διέγερση η χορήγηση ανταγωνιστή GnRH πρέπει να γίνεται με τον τυποποιημένο τρόπο για την αποφυγή εμφάνισης πρόωρου κύματος LH [48].

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 [49].

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 [36]. 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 [36].

Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση των Boots και συνεργατών [56], που περιλάμβανε 682 μελέτες, φάνηκε ότι η διέγερση των ωοθηκών μπορεί με ασφάλεια και αποτελεσματικά να ξεκινήσει σε οποιοδήποτε φάση του εμμηνορρησιακού 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 [57]. Επί του παρόντος, η πιο αποτελεσματική και προσιτή μέθοδος διατήρησης της γονιμότητας παραμένει η κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων ή εμβρύων [58].

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 δίκαιο 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 ανωοθυλακιωρηκτικούς 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 [59], 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. 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) [36,50 & 51-54]. 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 [51]. 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) [51]. 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[52].

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 (Σχήμα 1c). 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) (Σχήμα 1d).

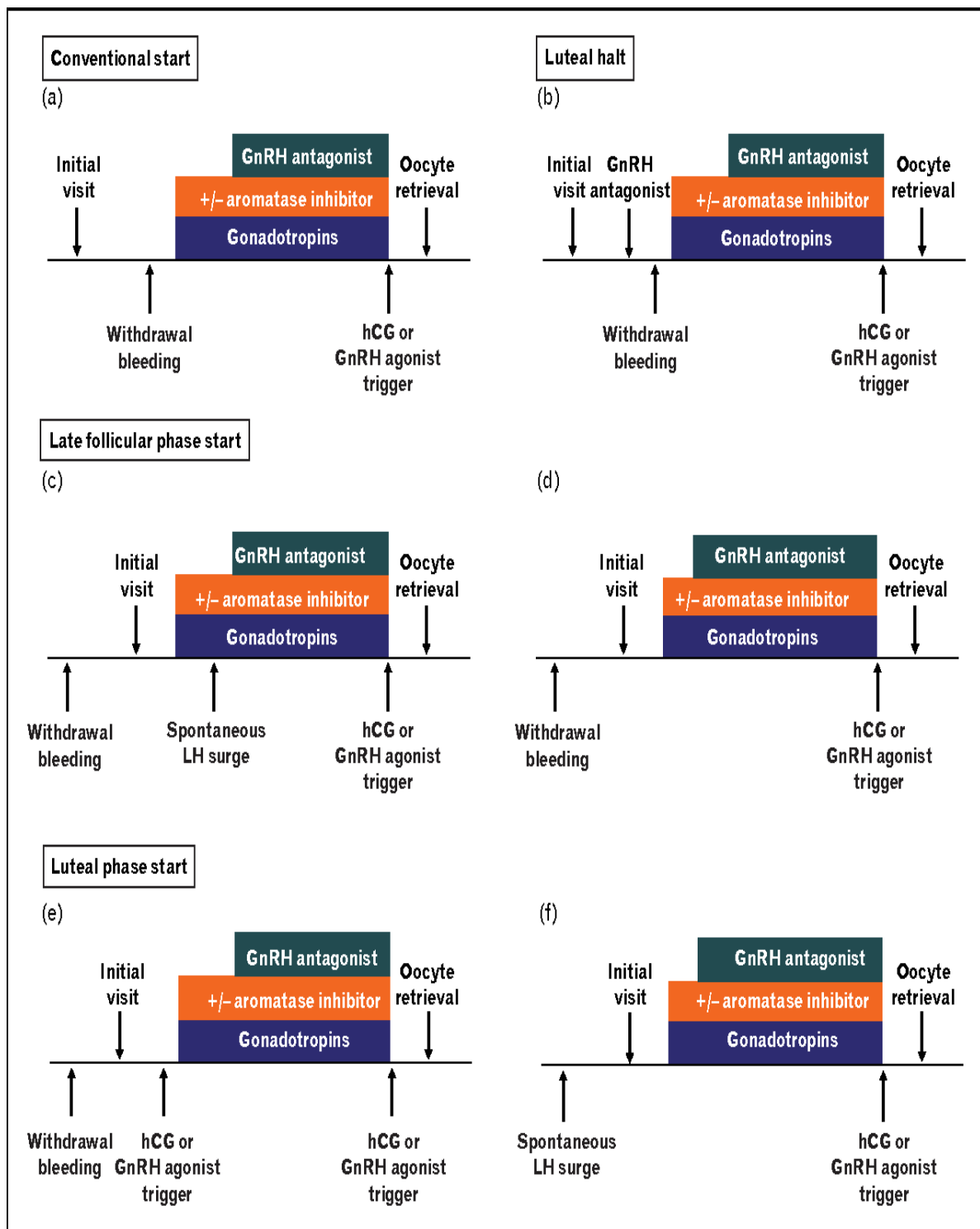
B. Όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάσει σε διάμετρο 18mm., χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης ή αγωνιστή GnRH για τελική ωρίμανση και έναρξη ξανά διέγερσης των ωοθηκών σε 2-3 ημέρες στην ωχρινική φάση. (Σχήμα 1 e).

Εάν ο ασθενής με καρκίνο παρουσιάζεται στην ωχρινική ή ωορρηκτική φάση ξεκινά την διέγερση των ωοθηκών απουσία ανταγωνιστή GnRH (Σχήμα 1 e&f). 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[50].

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 [55].

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 [50 & 55]. 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 [50]. 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 πρόωμη ή μέση ωχρινική φάση [50, 55].



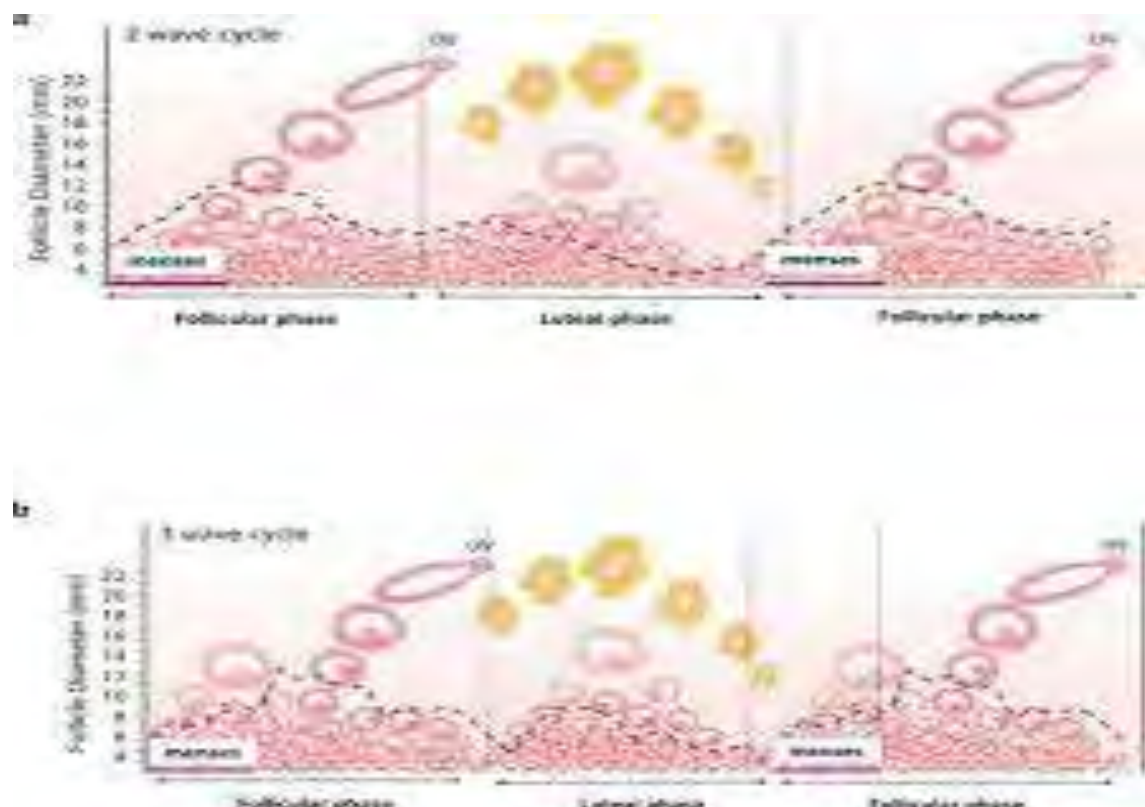
Σχήμα 1: Πρωτόκολλα Ωοθηκικής Διέγερσης (σε ογκολογικούς ασθενείς) [44]

ΝΕΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ: ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΤΥΧΑΙΑ ΚΑΙ ΔΙΠΛΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Η διέγερση των ωοθηκών είναι θεμελιώδες μέρος των προγραμμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης, στα οποία χρησιμοποιούνται εξωγενείς γοναδοτροπίνες για να επιτευχθεί πολλαπλή ωοθυλακική επιλογή κατά την στρατολόγηση των ωοθυλακίων και να επιτραπεί η πολλαπλή ωοθυλακική ανάπτυξη [60]. Η FSH χορηγείται συνήθως στην πρώιμη ωοθυλακική φάση. Συνήθως η διάρκεια της διέγερσης είναι 11-12 ημέρες και σε αυτή την περίοδο υπάρχει προοδευτική ανάπτυξη των βασικών ωοθυλακίων, παραγωγή στεροειδών από τις ωοθήκες και ανάπτυξη του ενδομητρίου. Ο στόχος της διέγερσης είναι η στρατολόγηση πολλαπλών ωοθυλακίων προκειμένου να ληφθούν πολλά ωοκύτταρα και να αυξηθούν οι πιθανότητες εγκυμοσύνης στην εξωσωματική γονιμοποίηση.

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι ωοθυλάκια προς στρατολόγηση βρίσκονται συνεχώς στις ωοθήκες κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, και οι υπερηχογραφικές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη πολλαπλών ομάδων ή «κυμάτων» των ωοθυλακίων 2-5 mm κατά τη διάρκεια ενός εμμηνορρυσιακού κύκλου [61]. Ένα κύμα αντιπροσωπεύεται από αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια που έχουν παρόμοια διάμετρο. Κύματα ανάπτυξης ωοθυλακίων έχουν τεκμηριωθεί σε υγιείς γυναίκες με υπερηχογραφία [62]. Έχουν προταθεί ότι υπάρχουν δύο κύματα ανάπτυξης ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Το πρώτο κύμα εμφανίζεται στην ωοθυλακική φάση και ένα δεύτερο κύμα στην ωχρινική φάση (Σχήμα 2). Οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν δύο κύματα, και μια μικρή μειονότητα παρουσιάζουν τρία κύματα. Οι γυναίκες με τρία κύματα ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερο εμμηνορρυσιακό κύκλο σε σύγκριση με τις γυναίκες με δύο κύματα [62]. Η ανασταλίνη Β που παράγεται από τα στρατολογημένα ωοθυλάκια αναστέλλει την έκκριση FSH κατά τη διάρκεια της μέσης ωοθυλακικής φάσης. Μια δεύτερη βραχεία αιχμή της ανασταλτίνης Β είναι παρούσα μετά την αύξηση της LH, υποστηρίζοντας την ιδέα ενός δεύτερου αναπτυσσόμενου κύματος ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης [63]. Το κύμα των ωοθυλακίων που εμφανίζεται στην πρώιμη έως μέση ωοθυλακική φάση είναι συνήθως ωοθυλακιορρηκτική, ενώ το κύμα ή τα κύματα που εμφανίζονται στην ωχρινική φάση είναι συνήθως

ανωοθυλακιρρηκτικά. Υπάρχουν επίσης ωοθυλάκικα κύματα σε γυναίκες κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο [64]. Τα ωοθυλακικά κύματα θα μπορούσαν να στρατολογηθούν από συνεχώς υψηλές συγκεντρώσεις FSH. Αυτή η νέα γνώση για τη λειτουργία των ωοθηκών και, ειδικότερα, η θεωρία της πολυ-κυκλικής ανάπτυξης των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσιακού κύκλου, οδήγησε στην προοπτική νέων προσεγγίσεων στην διέγερση των ωοθηκών. Ειδικότερα, σε πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών τυχαίας έναρξης, δηλαδή χορήγηση εξωγενών γοναδοτροφινών τυχαία σε οποιαδήποτε ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Παράλληλα με αυτές τις νέες θεωρίες στα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, η προόδος στην υαλοποίηση των εμβρύων και των ωαρίων επέτρεψαν να σημειωθεί μια νέα αντίληψη της συνολικής «αποσαφήνισης» μεταξύ της διέγερσης των ωοθηκών και τη μεταφορά των εμβρύων[65].

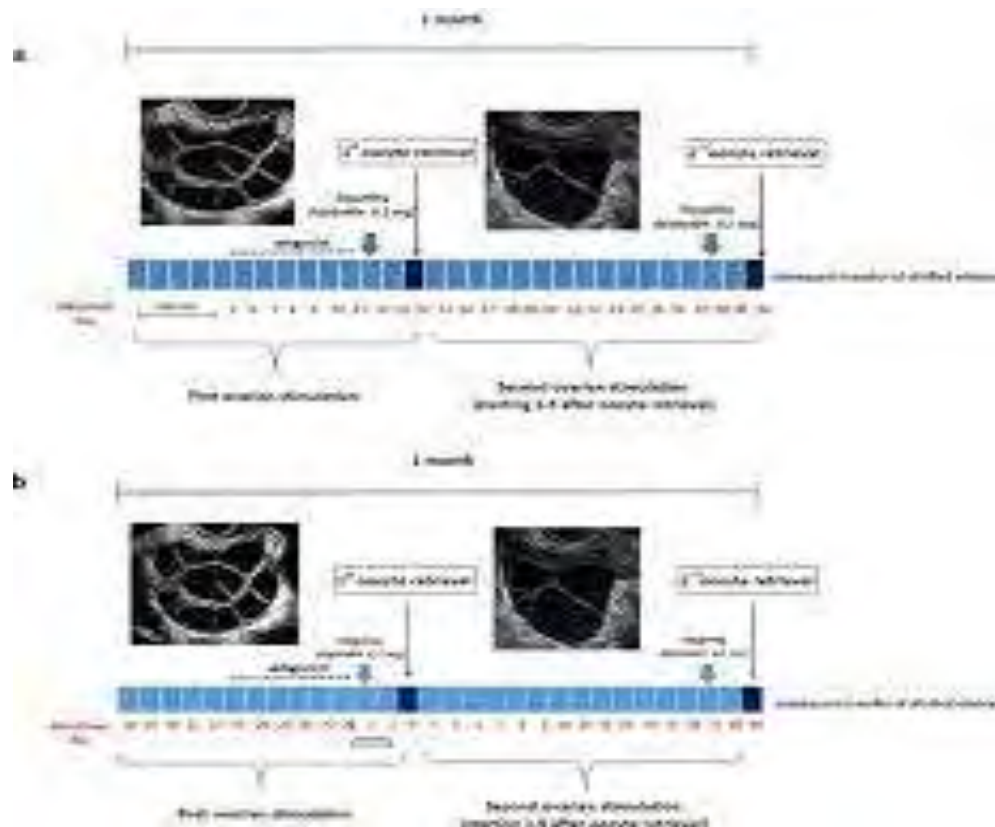


Σχήμα 2: Κύματα στρατολόγησης ωοθυλακίων [65]

ΔΙΠΛΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ (Double ovarian stimulation (DOS)- shanghai protocol)

Η έννοια της συνεχόμενης ωοθυλακικής ανάπτυξης, τα πρωτόκολλα τυχαία έναρξης της ωοθηκικής διέγερσης και η αποκρυπτογράφηση της διέγερσης και της μεταφοράς εμβρύων οδήγησαν στην δυνατότητα διεξαγωγής διαδοχικών κύκλων διέγερσης των ωοθηκών και ανάκτησης ωοκυττάρων προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των διαθέσιμων ωοκυττάρων (και πιθανώς των εμβρύων) ανά ασθενή σε έναν δεδομένο κύκλο[65].

Η DOS αποτελείται από δύο διαδοχικές ωοθηκικές διεγέρσεις στην ωοθυλακική και στη συνέχεια στην ωχρινική φάση του κύκλου με δύο ωοληψίες στο τέλος και των δύο διεγέρσεων των ωοθηκών (Σχήμα 3).



Σχήμα 3: Διπλή ωοθηκική διέγερση [65]

Η αποτελεσματικότητα μίας DOS κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής και ωχρινικής φάσης αναφέρθηκε για πρώτη φορά πριν από λίγα χρόνια[66]. Χρήση δεύτερης διέγερσης των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης εφαρμόστηκε για

πρώτη φορά σε ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση (poor responder): για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη διέγερση, υπήρξαν διάφορα πρωτόκολλα θεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν πιο «φιλικές» προς την ασθενή τεχνικές για τη βελτιστοποίηση της σχέσης μεταξύ ασφάλειας και επιτυχίας [67]. Αλλά η πρόγνωση στις ασθενείς αυτές παρέμεινε πτωχή, με ποσοτό ζωντανών γεννήσεων 6,8-7,9% [68,69,70]

Οι Kuang και οι συνεργάτες [66] εξέτασαν τις δυνατότητες δύο διεγέρσεων των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής και ωχρινικής φάση και έδειξαν καλά αποτελέσματα όσον αφορά την ευκαιρία δύο ωοληψιών στον ίδιο κύκλο. Σε αυτές τις αγωγές η πρώτη διέγερση άρχισε κανονικά στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, ενώ η δεύτερη διέγερση ξεκίνησε την πρώτη ημέρα μετά την πρώτη ωοληψία στις γυναίκες που ήταν παρόντα δύο ή περισσότερα βασικά ωοθυλάκια. Η μελέτη διεξήχθη σε 38 ασθενείς οι οποίες πληρούσαν όλα τα κριτήρια της Μπολόνια (bologna criteria) για τις πτωχές απαντήσεις, με βάση την προηγούμενη έκβαση της διέγερσης των ωοθηκών, τα επίπεδα των ορμονών και την ηλικία. Για την πρώτη και την δεύτερη διέγερση χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά σχήματα ως εξής: η πρώτη η διέγερση διεξήχθη χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό κιτρικής κλομιφαίνης 25 mg ανά ημέρα ξεκινώντας από την 3η ημέρα του κύκλου έως την τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων (triggering), λετροζόλη 2,5 mg ανά ημέρα ξεκινώντας από την ημέρα 3 για συνολικά 4 ημέρες και HMG 150 IU κάθε δεύτερη ημέρα, ξεκινώντας την ημέρα 6 έως την τελική ωρίμανση (triggering). Η δεύτερη διέγερση άρχισε μετά την πρώτη ωοληψία, υπό τον όρο ότι εντοπίζονται δύο ή περισσότερα βασικά ωοθυλάκια. Αυτό το οποίο διέφερε από την πρώτη διέγερση, συνίσταται σε λετροζόλη 2,5 mg και HMG (225 IU / ημέρα), τα οποία και τα δύο άρχισαν από την ημέρα της ωοληψίας έως την δεύτερη τελική ωρίμανση. Και για την πρώτη και τη δεύτερη διέγερση, η τελική ωρίμανση των ωοκυττάρων διεξήχθη με τριπτορελίνη (GnRH αγωνιστή).

Η πρώτη και η δεύτερη διέγερση παρείχαν παρόμοιο αριθμό ωοκυττάρων και εμβρύων. Από τη διπλή διέγερση, περισσότερες από τους μισές ασθενείς είχαν ένα έως έξι βιώσιμα έμβρυα κρυοσυντηρημένα για μεταγενέστερους κύκλους μεταφοράς εμβρύου με καλά ποσοστά εμφύτευσης και κύησης, υποδεικνύοντας ότι τα έμβρυα που προέρχονται από τη διπλή διέγερση έχουν παρόμοια αποτελέσματα στο αναπτυξιακό δυναμικό [66].

Στην μελέτη των Moffat και των συνεργατών του [71] επίσης διαπιστώθηκε ότι τόσο ληφθέντα ωοκύτταρα, όσο και οι βλαστοκύστες ήταν παρόμοια στην πρώτη και δεύτερη διέγερση. Σε αυτή την έρευνα, για την πρώτη και δεύτερη διέγερση χρησιμοποιήθηκε το κλασσικό πρωτόκολλο ανταγωνιστή με 300 IU FSH ημερησίως, με προσθήκη ανταγωνιστή 0,25 mg ξεκινώντας από την 6η ημέρα της ωοθηκικής διέγερσης και triggering έγινε με GnRH αγωνιστή (τριπρεελίνη 0,2 mg).

Η μελέτη των Ubaldi και συνεργατών του [72], επίσης συμφώνησε με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών. Στην συγκεκριμένη μελέτη, σε ασθενείς με χαμηλές ωοθηκικές εφεδρείες, η διέγερση ξεκίνησε την 2η ημέρα της εμμήνου ρύσεως με rFSH και 75 IU rLH. Ημερήσια χορήγηση ενός GnRH ανταγωνιστή ξεκίνησε όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο είχε διάμετρο 13-14 mm και συνέχισε μέχρι την ημέρα της τελικής ωρίμανσης. Όταν τουλάχιστον δύο ωοθυλάκια είχαν φτάσει σε διάμετρο 17-18 mm, έγινε η τελική ωρίμανση. Πέντε ημέρες μετά την πρώτη ωοληψία ξεκίνησε η δεύτερη διέγερση με το ίδιο πρωτόκολλο. Και στις δύο περιπτώσεις το φάρμακο που χορηγήθηκε για την τελική ωρίμανση των ωοκυττάρων ήταν η βουσερελίνη (αγωνιστής GnRH), η ωοληψία έλαβε χώρα μετά από 35 ώρες. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στον αριθμό των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν, στα ωοκύτταρα MII, στις βλαστοκύστες ή ευλοειδείς βλαστοκύστες μεταξύ των δύο κύκλων διέγερσης [72]. Τα ποσοστά από ευλοειδικά έμβρυα αυξήθηκαν από 41,9%, λαμβάνοντας υπόψη μόνο αυτά που ελήφθησαν από την πρώτη διέγερση, σε 69,8% με τα ωοκύτταρα που λαμβάνονται τόσο από την ωοθυλακική όσο και από την ωχρινική φάση.

Πιο πρόσφατα, τρεις μελέτες επιβεβαίωσαν ότι δύο συνεχόμενες ωοθηκικές διεγέρσεις κατά τη διάρκεια του ίδιου κύκλου, μπορεί να μεγιστοποιήσει τον αριθμό των ληφθέντων γαμετών [73, 74,75].

Η διπλή διέγερση θα μπορούσε να είναι χρήσιμη και για ασθενείς με μη καλή ανταπόκριση κατά την ωοθυλακική φάση, λόγω ανεπαρκούς δόσης γοναδοτροφίνης. Εάν ο ιατρός εντοπίζει μια μη βέλτιστη ανταπόκριση κατά την παρακολούθηση των ωοθηκών, μια πιθανότητα είναι να ακυρώσει τον κύκλο και ξεκινήσει στον επόμενο με υψηλότερη δόση γοναδοτροπίνης. Με το πρωτόκολλο διπλής διέγερσης έχει την δυνατότητα στον ίδιο κύκλο να χορηγήσει μια δεύτερη διέγερση[65].

Τέλος, η DOS δοκιμάστηκε και σε ογκολογικούς ασθενείς. Σύμφωνα με μία μελέτη [75] σε ασθενείς με διάγνωση κακοήθειας χρησιμοποιήθηκε ένα πρωτόκολλο διέγερσης ανταγωνιστή τυχαίας έναρξης. Η αρχική δόση της γοναδοτροφίνης ήταν μεταξύ 150 και 450 IU HMG. Η τελική ωρίμανση ωοκυττάρων έγινε με 5000 IU HCG. Την ημέρα της ωοληψίας, τους προσφέρθηκε η δυνατότητα δεύτερης διέγερσης που ξεκίνησε την ίδια ημέρα ή μετά από μερικές ημέρες από την ωοληψία. Η δόση των γοναδοτροφινών ήταν η ίδια ή αυξήθηκε, ανάλογα με την ωοθηκική ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο διέγερσης. Αυτή η μελέτη έδειξε την αύξηση στον αριθμό των ώριμων ωαρίων που λαμβάνονται με DOS σε ογκολογικούς ασθενείς, χωρίς να καθυστερούν την θεραπεία του καρκίνου [75]. Σύμφωνα με τη μελέτη του Tsampras και των συνεργατών του [75], η διπλή ωοθηκική διέγερση (που αναφέρεται εδώ ως διπλή τυχαία διέγερση των ωοθηκών) είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα και ωφέλιμη για καρκινοπαθείς επειδή επιτρέπει περισσότερα ωάρια για τη διατήρηση της γονιμότητας σε σύντομο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με ένα πρωτόκολλο διέγερσης συμβατικής έναρξης (Σχήμα 3).

ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συνηθέστερη νεοπλασία μεταξύ των γυναικών κάτω των 50 ετών. Εκτιμάται ότι κατά το 2012, 1,67 εκατομμύρια νέα κρούσματα καρκίνου μαστού διαγνώστηκαν παγκοσμίως, 25% όλων των μορφών καρκίνου, σύμφωνα με τα δεδομένα της ΠΟΥ (Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας). Το ποσοστό αυτό είναι κάπως υψηλότερο στις εκβιομηχανισμένες χώρες [76, 77].

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος νεοπλασίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Στην Ευρώπη, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση είναι 30/100 000 [78,79]. Ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμάται ότι μία στις 202 γυναίκες θα αναπτύξει μια διηθητική μορφή καρκίνου μαστού πριν από την ηλικία των 39 ετών [77].

Η πρόοδος που σημειώθηκε στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία επιτρέπει σε όλο και μεγαλύτερο αριθμό γυναικών να ξεπεράσουν τον καρκίνο του μαστού. Η γονιμότητα είναι ένας από τους βασικούς στόχους που αφορούν τις ασθενείς αυτές, που επιβιώνουν από τον καρκίνο.

Οι θεραπείες για τον καρκίνο επηρεάζουν την αναπαραγωγική ικανότητα των γυναικών αυτών, η ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία στη γονιμότητα είναι γνωστή. Αρκετές μελέτες κατέδειξαν την εξάντληση των ωοθυλακίων και τη λειτουργική αλλοίωση των ωοθηκών [80, 81].

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη αιτία για τη διατήρηση της γονιμότητας. Εκτιμάται ότι περίπου το ήμισυ των γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία για τη διατήρηση της γονιμότητας είναι ασθενείς με καρκίνο του μαστού [82].

Οι μελέτες που αναζητούν τη σχέση μεταξύ καρκίνου του μαστού και της διέγερσης των ωοθηκών παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Είναι διαθέσιμες κάποιες μελέτες ελέγχου με ανεπαρκή αριθμό ασθενών [83,84]. Φαίνεται λογικό να πιστεύουμε ότι αν υπήρχε οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ (COS) και του καρκίνου του μαστού, οι όγκοι θα αναπτύσσονταν μετά από την έκθεση μιας γυναίκας, που παρουσιάζει αυξημένη έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων (ER). Μια μελέτη που εξέτασε τα ιστολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά των διαγνωσθέντων καρκίνων

του μαστού έως και 24 μήνες μετά την COS, σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου παρόμοιας ηλικίας χωρίς έκθεση σε COS, δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων [85].

Ένας συμβατικός κύκλος IVF απαιτεί περίπου 10-14 ημέρες COS με γοναδοτροπίνες για να επιτευχθεί πολλαπλή ωοθυλακική ανάπτυξη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση της οιστραδιόλης στον ορό, έως 10-15 φορές υψηλότερη από τα φυσιολογικά επίπεδα. Για να αποφευχθεί αυτή η αύξηση της οιστραδιόλης σε ασθενείς με καρκίνου του μαστού, έχουν αναπτυχθεί πρωτόκολλα διέγερσης με γοναδοτροπίνες που συγχωρηγούνται με ταμοξιφαίνη ή αναστολείς αρωματάσης (λετροζόλη) [86-92]. Η αιχμή της οιστραδιόλης στα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών με ταμοξιφαίνη ή με λετροζόλη είναι ελαφρώς υψηλότερη από τα επίπεδα που επιτυγχάνονται σε έναν φυσικό κύκλο. περίπου 300-350 pg / ml [87].

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο για την διέγερση των ασθενών με καρκίνο του μαστού είναι η χορήγηση από του στόματος της λετροζόλης 5 mg από την 2η-6^η ημέρα του κύκλου, σε φάση ηρεμίας των ωοθηκών [(FSH) <13 IU / L / E2 <60 pg / ml]. Μετά από 2 ημέρες θεραπείας με λετροζόλη, προστίθεται μια μεταβλητή δόση ανασυνδυασμένης FSH (rFSH) μεταξύ 150 και 300 IU / ημέρα. Όταν η συγκέντρωση της οιστραδιόλης στον ορό υπερβαίνει τα 250 pg / ml ή τα ωοθυλάκια φθάσουν σε διάμετρο μεγαλύτερο από 13 mm σε διάμετρο, η χορήγηση ανταγωνιστών GnRH αρχίζει για να αποφευχθεί πρόωρο κύμα της LH. Η ωοθυλακική ανάπτυξη παρακολουθείται μέχρις ότου τουλάχιστον δύο από τα ωοθυλάκια φθάσουν σε διάμετρο 20 mm, οπότε εκείνη τη στιγμή χορηγείται GnRH αγωνιστής για την τελική ωρίμανση. Συγκρίνοντας τη χρήση των αγωνιστών GnRH έναντι της hCG, για triggering, διαπιστώθηκε ότι οι αγωνιστές πέτυχαν μεγαλύτερη και ταχύτερη μείωση των επιπέδων οιστραδιόλης χωρίς μείωση του αριθμού των ώριμων ωοκυττάρων που συλλέγονται ή του ποσοστού γονιμοποίησης [88, 90].

Αυτό το πρωτόκολλο με τη λετροζόλη, μαζί με την ανασυνδυασμένη FSH (rFSH) και την επαγωγή της ωοθυλακιορρηξίας με αγωνιστές GnRH (τριπτορελίνη), έχει καθιερωθεί ανεξάρτητα από τον μοριακό φαινότυπο του καρκίνου του μαστού [86-92].

ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΩΟΘΗΚΩΝ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι σχετικά σπάνια πριν από την ηλικία των 40 ετών αφορά περίπου το 2% -14% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του ενδομητρίου [94]. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου σε ηλικία έως 39 ετών είναι περίπου 0,05% [95].

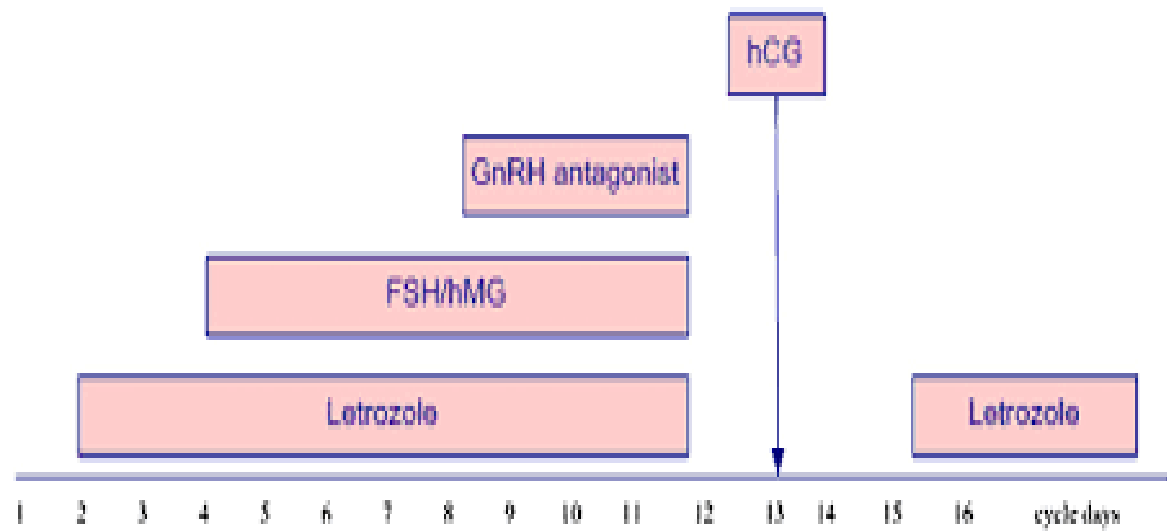
Ο καρκίνος του ενδομητρίου σε νεαρές γυναίκες συναντάται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει μακροχρόνια μη αντιρροπούμενη έκθεση σε οιστρογόνα, δηλαδή σε γυναίκες με ανωθυλακιορρηκτικούς κύκλους όπως στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών ή και πιο σπάνια όταν υπάρχουν οιστρογόνο-παραγωγοί όγκοι των ωοθηκών. Η αποδεκτή θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου στις νεαρές γυναίκες αποτελεί πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό επειδή απαιτείται ολική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπιγγο-ωοθηκτομή. Ωστόσο, πολλές από αυτές τις γυναίκες είναι άτεκνες και επιθυμούν την διατήρηση της γονιμότητας τους [96].

Η θεραπεία με υψηλές δόσεις προγεστερόνης αποτέλεσε, την κύρια προσέγγιση για τη διατήρηση της γονιμότητας στις γυναίκες με το στάδιο1, grade 1-2 καρκίνου του ενδομητρίου [94]. Σε παλαιότερες μελέτες όπου οι γυναίκες οδηγήθηκαν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, πρώτα υποστράφηκαν οι καρκινικές βλάβες χορηγώντας υψηλές δόσεις προγεστερόνης, εν συνεχεία ακολούθησε προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης με τα συμβατικά πρωτόκολλα διέγερσης [97.98].

Η χρήση πρότυπων πρωτοκόλλων IVF και η αναβολή της χειρουργικής θεραπείας εφαρμόστηκε σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο καρκίνου του ενδομητρίου, αλλά οι περισσότερες μελέτες βασίστηκαν σε κλινική σταδιοποίηση σε συνδυασμό με απεικονιστικούς ελέγχους. Ωστόσο είναι γνωστό ότι η κλινική σταδιοποίηση μπορεί να υποτιμήσει την έκταση της ασθένειας περίπου στο 20% των ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου σταδίου I [96].

Η χρήση αναστολέων αρωματάσης για πρόκληση ωορρηξίας αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2001. Η χορήγηση λετροζόλης και FSH οδήγησε στην κρυοσυντήρηση ενός υψηλότερου αριθμού εμβρύων, διατηρώντας τα μέγιστα επίπεδα E2 κοντά σε αυτά των μη διεγερμένων κύκλων.

Οι υψηλές δόσεις προγεστερόνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε νέες γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου πρώιμης φάσης με την ελπίδα της αντιστροφής των νεοπλασματικών αλλαγών και της διατήρησης της μήτρας. Μόλις αναστραφούν οι νεοπλασματικές αλλαγές, οι ασθενείς μπορούν να επιχειρήσουν την κύηση με πρόκληση ωορρηξίας με τη χρήση λετροζόλης και FSH. Εάν η θεραπεία έχει αποτύχει και έχει προγραμματιστεί οριστική χειρουργική επέμβαση, το πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κρυοσυντήρηση των εμβρύων ή των ωοκυττάρων για μελλοντική χρήση[99].



Σχήμα:4 Πρωτόκολλο διέγερσης σε καρκίνο ενδομητρίου [94].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διατήρηση γονιμότητας είναι σχετικά ένας νέος προβληματισμός, που έχει έρθει στο προσκήνιο τις τελευταίες δεκαετίες. Για τον λόγο αυτό, ειδικά στην χώρα μας η ενημέρωση για το θέμα εκτός από το κοινωνικό σύνολο είναι ελλιπής και στους κύκλους των επαγγελματιών υγείας. Σε συνάρτηση με τη μη κάλυψη των εξόδων για τη διατήρηση της γονιμότητας από τους ασφαλιστικούς φορείς για κοινωνικούς λόγους, η επιλογή αυτή είναι διαθέσιμη μόνο σε οικονομικά ευκατάστατη μερίδα του πληθυσμού. Λόγω της αλλαγής του τρόπου ζωής και αναβολής της τεκνοποίησης για διάφορους λόγους, πρέπει να δοθεί έμφαση στην ενημέρωση των γυναικών που δεν έχουν ως στόχο την μητρότητα σε μικρές ηλικίες να καταφύγουν στην κρυοσυντήρηση των ωαρίων τους για μελλοντική χρήση.

Από την άλλη ένα σημαντικό κομμάτι που αφορά την διατήρηση γονιμότητας σχετίζεται με ογκολογικούς ασθενείς και εκεί είναι πολύ σημαντικός ο ρόλος των παρόχων υπηρεσίας υγείας να ενημερώσουν τις άτεκνες γυναίκες σχετικά με την κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύων για μελλοντική χρήση. Όταν πρόκειται για προεφηβικούς ογκολογικούς ασθενείς, την σχετική ενημέρωση θα λάβουν οι γονείς ή κηδεμόνας των παιδιών, αν και η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού θεωρείται μια πειραματική διαδικασία και μπορεί να μην εξασφαλίζει 100% την γονιμότητα στο μέλλον, είναι μία υπαρκτή επιλογή που θα πρέπει να προτείνεται.

Οι αλματώδεις εξελίξεις στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προσφέρουν αρκετές επιλογές ώστε να μην χαθεί πολύτιμος χρόνος για την έναρξη αντικαρκινικών θεραπειών. Η τυχαία έναρξης διέγερση των ωοθηκών παρέχει ένα σημαντικό πλεονέκτημα για τη μείωση του συνολικού χρόνου για την εξωσωματική γονιμοποίηση και διατήρησης της γονιμότητας χωρίς συμβιβασμούς στην απόδοση του αριθμού λαμβανόμενων και ώριμων ωοκυττάρων. Παρά την τυχαία έναρξη τα πρωτόκολλα COS είναι αποτελεσματικά στην απόκτηση κατάλληλου αριθμού ώριμων ωοκυττάρων / εμβρύων. Ωστόσο δεν είναι διαθέσιμα αρκετά στοιχεία και δεν μπορούν να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για ποσοστά εμφύτευσης και κλινικής κύησης σε ασθενείς με καρκίνο. Ως εκ τούτου, απαιτούνται επιλέον μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αυτής της στρατηγικής, ιδίως όσον αφορά τα ποσοστά κλινικής κύησης και των ζώντων νεογνών που προέρχονται από

τη χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων και ωοκυττάρων που λαμβάνεται με διέγερση ωοθηκών τυχαίας έναρξης.

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή νεοπλασία μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Λόγω του μεγάλου ποσοτού των όγκων του μαστού που είναι οιστρογόνο-εξαρτώμενοι, όπως επίσης ο καρκίνος του ενδομητρίου που κατατάσσεται στους οιστρογόνο-εξαρτώμενους όγκους η διαδικασία διατήρησης γονιμότητας στις γυναίκες αυτές επί πολλά χρόνια αποτέλεσε αντικείμενο διαφωνιών. Αλλά σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η διατήρηση της γονιμότητας είναι μια επιλογή για πολλές γυναίκες που πάσχουν από οιστρογόνο-εξαρτώμενους καρκίνους. Η κατάψυξη των εμβρύων ή των ωοκυττάρων είναι οι δύο περισσότερο συνηθισμένες επιλογές. Έχει αποδειχθεί ότι η COS δεν ελοχεύει κίνδυνο σε αυτές τις περιπτώσεις. Η COS στις γυναίκες αυτές συνδυάζεται με αντι-οιστρογονικά φάρμακα, τα οποία πρωτόκολλα έχουν δείχθει αποτελεσματικά, με μια ελάχιστη αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης. Οι στρατηγικές που πρέπει να ακολουθούνται είναι ίδιες όπως η αποφυγή καθυστέρησης, τα πρωτόκολλα τυχαίας έναρξης. Οι ωοθηκικές εφεδρίες και η αντίδραση των ωοθηκών είναι χαμηλότερη στις γυναίκες με καρκίνο [101]. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας, των ποσοστών επιβίωσης και της ύφεσης μετά την ωοθηκική διέγερση σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Nasab S, Shah JS, Nurudeen K, Jooya ND, Abdallah ME, Sibai BM.** «Physicians' attitudes towards using elective oocyte cryopreservation to accommodate the demands of their career», J Assist Reprod Genet. 2019 Sep;36(9):1935-1947
2. **Statistics.gr**
http://www.statistics.gr/documents/20181/12044283/elstat_publication_young_2018_gr.pdf
3. **Baldwin K** «Conceptualising women's motivations for social egg freezing and experience of reproductive delay», Sociol Health Illn. 2018 Jun;40(5):859-873.
4. **European Society of Reproductive Medicine**, «Fertility preservation in women: Facts and dilemmas», Munich - Germany, 29 June 2014
5. **K.N. Goldman, Elective oocyte cryopreservation:** «an ounce of prevention», Fertil. Steril. 109 (2018) 1014–1015.
6. **Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine**, Society for Assisted Reproductive T. «Mature oocyte cryopreservation : a guideline», Fertil. Steril. 99 (2013) 37–43.
7. **Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta:** «Centers for Disease Control and Prevention;», 2017 (n.d.).
<https://www.cdc.gov/art/pdf/2015-report/ART2015-National-Summary-Report.pdf#page=17>.
8. **R. Fritz, S. Jindal**, «Reproductive aging and elective fertility preservation», J. Ovarian Res. 11 (2018) 66.

9. **T. Yurchuk, M. Petrushko, B. Fuller**, «Early Human Development Science of cryopreservation in reproductive medicine – Embryos and oocytes as exemplars», *Early Hum. Dev.* (2018) 0–1.

10. **S. Jacob, A. Balen**, «Oocyte freezing: reproductive panacea or false hope of family», *Br. J. Hosp. Med.* 79 (2018) 200–204.

11. **L. Rienzi, C. Gracia, R. Maggiulli, A.R. LaBarbera, D.J. Kaser, F.M. Ubaldi, S. Vanderpoel, C. Racowsky**, «Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance», *Hum. Reprod. Update.* 23 (2017) 139–155.

12. **K.E. Loutradi, E.M. Kolibianakis, C.A. Venetis, E.G. Papanikolaou, G. Pados, I. Bontis, B.C. Tarlatzis**, Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis, *Fertil. Steril.* 90 (2008) 186–193.

13. **G.D. Smith, D. Ph, P.C. Serafini, D. Ph, J. Fioravanti, I. Yadid, S. Paulo**, «Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification», 94 (2010) 2088–2095.

14. **Cobo, A., García-Velasco, J. A., Coello, A., Domingo, J., Pellicer, A., & Remohí, J.** (2016).» *Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation*». *Fertility and Sterility*, 105(3), 755–764.e8.

15. **Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al.** «Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss». *Hum Reprod* 2012;27: 1231–7.

16. **Lockwood GM.** «Social egg freezing: the prospect of reproductive “immortality” or a dangerous delusion?» *Reprod Biomed Online* 2011;23:334–40.

17. **Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, Noyes N.** «What do reproductive age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility?» *Fertil Steril* 2013;100:1343–9.

18. **Geraedts J, Montag M, Magli MC, Repping S, Handyside A, Staessen C, et al.** «Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte». Part I: clinical results. *Hum Reprod* 2011;26:3173–80.

19. **Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program** (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence–SEER 17 Regs Limited–Use, Nov 2006 Sub (2000–2004)–Linked To County Attributes–Total U.S., 1969–2004 Counties, National Cancer Institutes, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2007, based on the November 2006 submission.

20. **Patridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al.** «Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer». *J Clin Oncol* 2004;22:4174–83.

21. **Goodwin T, Oosterhuis EB, Kiernan M, Hudson MM, Dahl GB.** «Attitudes and practices of pediatric oncology providers regarding fertility issues». *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:80–5.

22. **Ginsburg ES, Yanushpolsky EG, Jackson KV.** «In vitro fertilization for cancer patients and survivors». *Fertil Steril* 2001;75:705–10

23. **Meirow D, Assad G, Dor J, Rabinoovici J.** «The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide-induced ovarian follicular destruction in mice». *Hum Reprod* 2004;19:1294–9.

24. **Agarwak A, Said TM.** «Implications of systemic malignancies on human fertility». *Reprod Biomed Online* 2004;9:673–9.

25. **Kutluk Oktay, Brittany E. Harvey, Ann H. Partridge, Gwendolyn P. Quinn, Joyce Reinecke, Hugh S. Taylor, W. Hamish Wallace, Erica T. Wang, and Alison W. Loren,** «Fertility Preservation in Patients With Cancer»: ASCO Clinical Practice Guideline Update, Published at jco.org on April 5, 2018

26. **Speroff L, Fritz M.** «Clinical gynecologic endocrinology and infertility». Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2005

27. **Schenker J, Meirow D.** «Stress and human reproduction». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:1–8.

28. **Rudolpho B. Quintero, M.D.,a Amy Helmer, M.D.,a Jian Qun Huang, M.D.,b and Lynn M. Westphal, M.D.a,** «Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer». *Fertility and Sterility*, 93(3), 865–868.

29. **Pal L, Leykin L, Schifren JL, Isaacson KB, Chang YC, Nikruil N, et al.** «Malignancy may adversely influence the quality and behavior of oocytes». *Hum Reprod* 1998;13:1837–40.

30. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.**
«Fertility preservation and reproduction in cancer patients». *Fertil Steril* 2005;83:1622–8.
31. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.**
«Mature oocyte cryopreservation: a guideline». *Fertil Steril* 2013;99:37–43
32. **Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, Devroey P.** «GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF». *Hum Reprod Update* 2006; 12:333–40.
33. **Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT.** «Preliminary experience of the use of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in vitro fertilization prior to cancer treatment». *Hum Reprod* 1999;14:2665–8.
34. **Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA.** «Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature». *J Assist Reprod Genet* 2010;27: 491–4.
35. **Sonmezer M, Turkuoglu I, Coskun U, Oktay K.** «Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles». *Fertil Steril* 2011;95:2125. e9–11.
36. **von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al.** «Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase». *Fertil Steril* 2009;92:1360–5.

37. **Sherman BM, Korenman SG.**» Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life». *Int J Fertil.* 1967;12:77
38. **Pache T, Wladimiroff J, DeJong F, Hop W, Fauser B.** «Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle». *Fertil Steril.* 1990;54:338–42.
39. **Hodgen G.** «The dominant ovarian follicle». *Fertil Steril.* 1982;38:281–300
40. **Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA.** «Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women». *Biol Reprod.* 2003;69:1023–31
41. **Dolmans MM, Demylle D, Martinez-Madrid B, Donnez J.** «Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy». *Fertil Steril.* 2005; 883–897
42. **Friden BE, Nilsson L.** «Gonadotrophin-releasing hormone-antagonist luteolysis during the preceding mid-luteal phase is a feasible protocol in ovarian hyperstimulation before in vitro fertilization». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:812–6
43. **Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Hald F, Agerholm I, Blaabjerg J, et al.** «Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol». *Reprod Biomed Online* 2005;11:679–84
44. **Cakmak, H., & Rosen, M. P.** «Random-start ovarian stimulation in patients with cancer». *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2015, 27(3), 215–221.

45. **McLaren JF, Bates GW.** «Fertility preservation in women of reproductive age with cancer». *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:455–462.
46. **Schachter M, Friedler S, Raziel A, et al.** «Improvement of IVF outcome in poor responders by discontinuation of GnRH analogue during the gonadotropin stimulation phase: a function of improved embryo quality». *J Assist Reprod Genet* 2001; 18:197–204.
47. **Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT.** «Preliminary experience of the use of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in-vitro fertilization prior to cancer treatment». *Hum Reprod* 1999; 14:2665–2668.
48. **Humaidan P, Bungum L, Bungum M, et al.** «Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetrorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol». *Reprod Biomed Online* 2005; 11:679–684.
49. **Noyes N, Knopman JM, Melzer K, et al.** «Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients». *Reprod Biomed Online* 2011; 23:323–333.
50. **Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP.** «Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation». *Fertil Steril* 2013; 100:1673–1680.
51. **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.e9–2125.e11.
52. **Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA.** «Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer

patients: case reports and review of the literature». *J Assist Reprod Genet* 2010; 27:491–494.

53. **Nayak SR, Wakim AN.** «Random-start gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist-treated cycles with GnRH agonist trigger for fertility preservation». *Fertil Steril* 2011; 96:e51–e54.
54. **Keskin U, Ercan CM, Yilmaz A, et al.** «Random-start controlled ovarian hyperstimulation with letrozole for fertility preservation in cancer patients: case series and review of literature». *J Pak Med Assoc* 2014; 64:830–832.
55. **Cakmak H, Mok-Lin E, Katz A, et al.** «Random start controlled ovarian stimulation results in high oocyte developmental competence and embryo quality». *Fertil Steril* 2014; 102:e164.
56. **Boots, C. E., Meister, M., Cooper, A. R., Hardi, A., & Jungheim, E. S.** «Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis». *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016, 33(8), 971–980.
57. **Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA.** «A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle». *Fertil Steril.* 2003;80(1):116–22.
58. **The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine** «Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy»: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100(5): 1214–23
59. **Martinez F, Clua E, Devesa M, Rodriguez I, Arroyo G, Gonzalez C, et al.** «Comparison of starting ovarian stimulation on day 2 versus day 15 of the menstrual cycle in the same oocyte donor and pregnancy rates among the corresponding recipients of vitrified oocytes». *Fertil Steril.* 2014;102(5):1307–11.

60. **Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC.** «The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization». *Endocr Rev.* 2006; 27:170–207

61. **Baerwald A, Adams G, Pierson R.** «Characteristics of ovarian follicular wave dynamics in women». *Biol Reprod* 2003a; 69:1023–1031

62. **Baerwald A, Adams G, Pierson R.** «A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle». *FertilSteril* 2003b; 80:116–122.

63. **Frachimont, P., Chari, S., Hagelstein, M.T., and Duraiswami, S.** «Existence of a follicle-stimulating hormone inhibiting factor ‘inhibin’ in bull seminal plasma». *Nature.* 1975; 257: 402–404

64. **Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS.** «Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the staging of reproductive ageing workshop (STRAW) staging system». *J ClinEndocrinolMetab* 2007; 92:3060–3067.

65. **Sighinolfi, G., Sunkara, S. K., & La Marca, A.** «New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation». *Reproductive BioMedicine Online*, 2018.

66. **Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z.** «Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol)». *Reprod Biomed Online.* 2014;29:684–91

67. **Loutradis D, Drakakis P, Milingos S, Stefanidis K, Michalas S.** «Alternative approaches in the management of poor response in controlled ovarian hyperstimulation (COH)». *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 997:112–9
68. **Ferraretti AP, Gianaroli L.** «The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision?» *Hum Reprod.* 2014; 29:1842–5.
69. **La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Sighinolfi G, Tirelli A, Argento C, Re C, Tagliasacchi D, Marsella T, Sunkara SK.** «Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study». *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32:931–7.
70. **Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, Camus M, Tournaye H.** «Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI». *Reprod Biomed Online.* 2014; 28:469–74.
71. **Moffat R, Pirtea P, Gayet V, Wolf JP, Chapron C, de Ziegler D.** «Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited». *Reprod Biomed Online.* 2014; 29:659–61.
72. **Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, Greco E.** «Management of poor responders in IVF». *Reprod Biomed Online.* 2005; 10:235–46.
73. **Cardoso MCA, Evangelista A, Sartório C, Vaz G, Werneck CLV, Guimarães FM, Sá PG, Erthal MC.** «Can ovarian double-stimulation in the same menstrual cycle improve IVF outcomes?» *JBRA Assist Reprod.* 2017 Sep 1;21(3):217–221

74. **Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H.** «Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study». *Reprod Biomed Online*. 2017 Dec; 35(6):678–684.

75. **Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT.** «Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients». *Hum Fertil (Camb)*. 2017 Feb 9:1–6. Ubaldi FM,

76. **GLOBOCAN (2012) Estimated cancer Incidence, Mortality and Prevalence WorldWide in 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization**
[<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>]

77. **Siegel R, Naishadaham D and Jemal A ,** «Cancer Statistics», 2013 *Cancer J Clin* **63** 11–30

78. **Glass AG et al** «Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status» *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(15) 1152–61

79. **Martos MC et al** (2009) «Accurately estimating breast cancer survival in Spain: cross-matching local cancer registers with the National Death» *Index Rev Panam Salud Pública* , 2009, 26 51–4

80. **Hilmestein-Braw R, Peters H and Faber M** «Morphological study of the ovaries of leukemia children» *Br J Cancer*, 1978, **38** 82–7

81. **Chapman RM, Sutcliffe SB and Malpas JS** «Cytotoxic-induced ovarian failure in women with Hodking's disease. I Hormone function», *JAMA*, 1979, **242** 1877–81

82. **Letourneau JM et al** «Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer» *Cancer*, 2012, 118 1933–39
83. **Doyle P et al** «Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK» *Hum Reprod*, 2002, 17(8) 2209–13
84. **Brinton LA et al** «Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs» *Hum Reprod*, 2004, 19 2005–13
85. **Sönmezer M et al** «Breast cancer diagnosis following ovarian stimulation: Are the tumors different?» *Reprod Biomed Online*, 2010, 21 266–71
86. **Sonmezer M and Oktay K** «Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy» *Oncologist*, 2006, 11 422–36
87. **Oktay K et al** «Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy» *J Clin Endocrinol Metab* , 2006, 91 3885–90
88. **Oktay K et al** «GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation» *Reprod Biomed Online*, 2010, 20 783–8
89. **Oktay K, Buyuk E and Davis O.**«Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen» *Hum Reprod*, 2003, 18 90–5
90. **Reddy J and Oktay K.** «Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer» *Fertil Steril*, 2012, 98 1363–9

91. **Oktay K. et, al.**, «Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation» *J Clin Oncol* , 2005 **23** 3858–9

92. **Checa M et al** «The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer- affected women» *Reprod Biomed Online*, 2012, 24 606–10

93. **American Cancer Society**, Global Cancer Facts&Figures 2nd Edition, Atlanta American Cancer Society, 2011

94. **Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K.** «Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger». *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:657–62.

95. **Surveillance Epidemiology End and Result.** Corpus and uterus, NOS cancer (invasive) age-adjusted SEER incidence rates by year, race and age. Available at: http://www.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_07_corpus_uteri.pdf. Accessed April 6, 2006.

96. **Azim, A., & Oktay, K.** «Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma». *Fertility and Sterility*, 2007, 88(3), 657–664.

97. **Sardi J, Anchezar Henry JP, Panicerres G, Gomez Rueda N, Vighi S.** «Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma». *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:565–8.

98. **Yarali H, Bozdag G, Aksu T, Ayhan A.** «A successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who as treated conservatively». *Fertil Steril* 2004;81:214–6.
99. **Oktay K, Cil AP, Bang H.** «Efficiency of oocyte cryopreservation: a metaanalysis». *Fertil Steril* 2006;86:70–80.
100. **Velde E.R. et al.,** «The variability of female reproductive ageing». *Human Reproduction Update*, 2002
101. **Elkin Muñoz¹, Naira González¹, Luis Muñoz², Jesús Aguilar¹ and Juan A García Velasco,** «Ovarian stimulation in patients with breast cancer», *Published: ecancer* 2015, 9:504