

Υπό την Αιγίδα:

- 5^ο ΥΠΕ Θεσσαλίας και Στερεάς Ελλάδας
- Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Τμήματος Νοσηλευτικής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου
- Τμήματος Νοσηλευτικής, Τ.Ε.Ι. Θεσσαλίας
- Τμήματος Νοσηλευτικής, Τ.Ε.Ι. Αθηνών
- Τμήματος Νοσηλευτικής, Τ.Ε.Ι. Κρήτης
- Τμήματος Νοσηλευτικής, Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης
- Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας



Οργάνωση:

**ΕΘΝΙΚΟΣ ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΤΜΗΜΑ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ
Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ**

Σε συνεργασία:  Ελληνική Δημοκρατία
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Υπό την Αιγίδα του Υπουργείου Υγείας

5^ο

**Συμπόσιο
Νοσηλευτικής
Ογκολογίας**

Διατήρηση της γονιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο

Δήμητρα Σουφλιά, Μαία

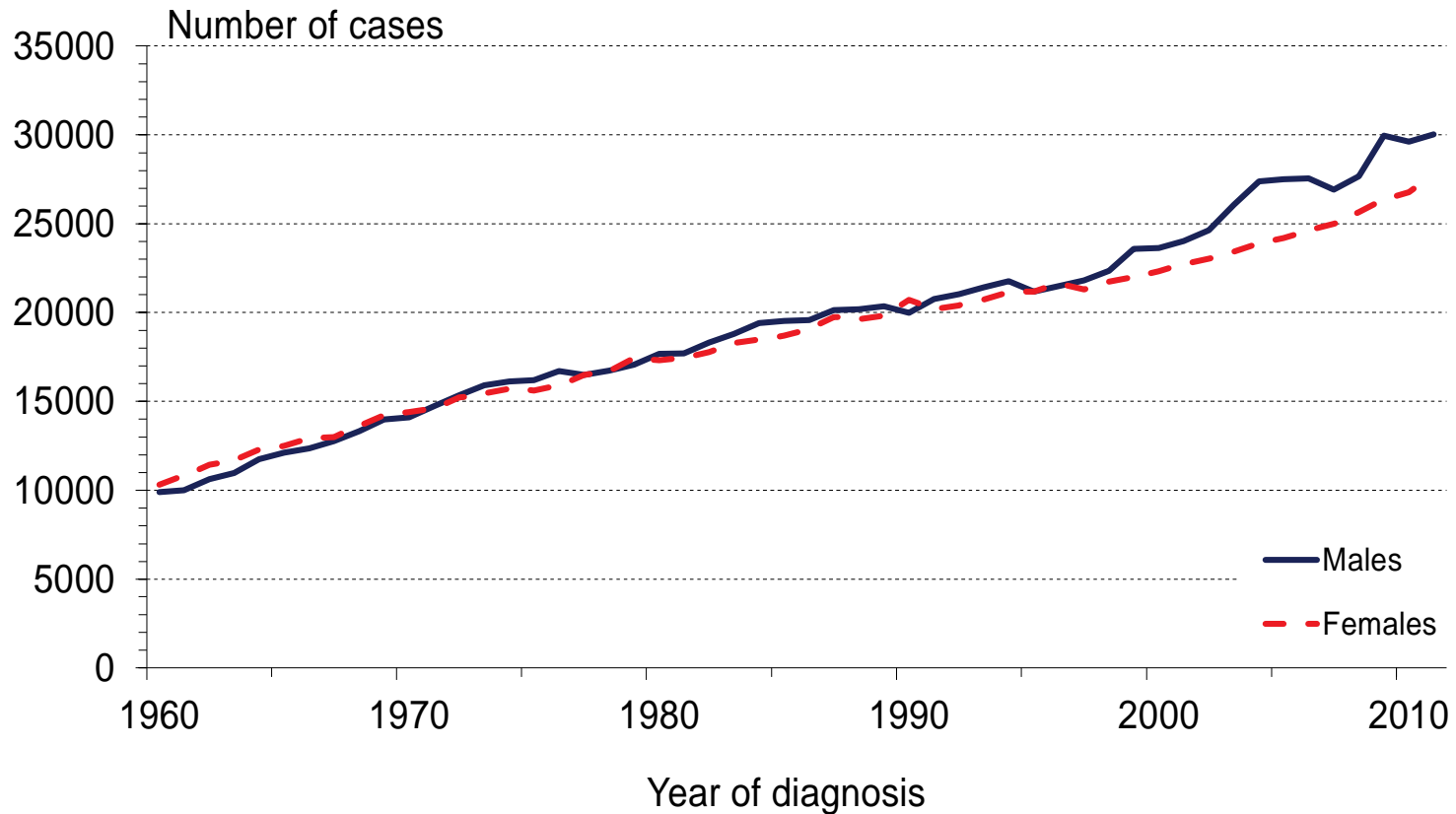
Κωνσταντίνος Νταφόπουλος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



**Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**



Επίπτωση καρκίνου στη Σουηδία



Αύξηση:

- Γήρανση του πληθυσμού
- Εφαρμογή βελτιωμένων screening και διαγνωστικών πρακτικών

2012, US

- **790,000** νέες περιπτώσεις καρκίνου (γυναίκες)
- **10%** γυναίκες <45

- Τελευταίες 3 δεκαετίες: Σημαντική βελτίωση της επιβίωσης
- Πρόοδος στην πρώιμη διάγνωση και τη θεραπεία

2002-2012:

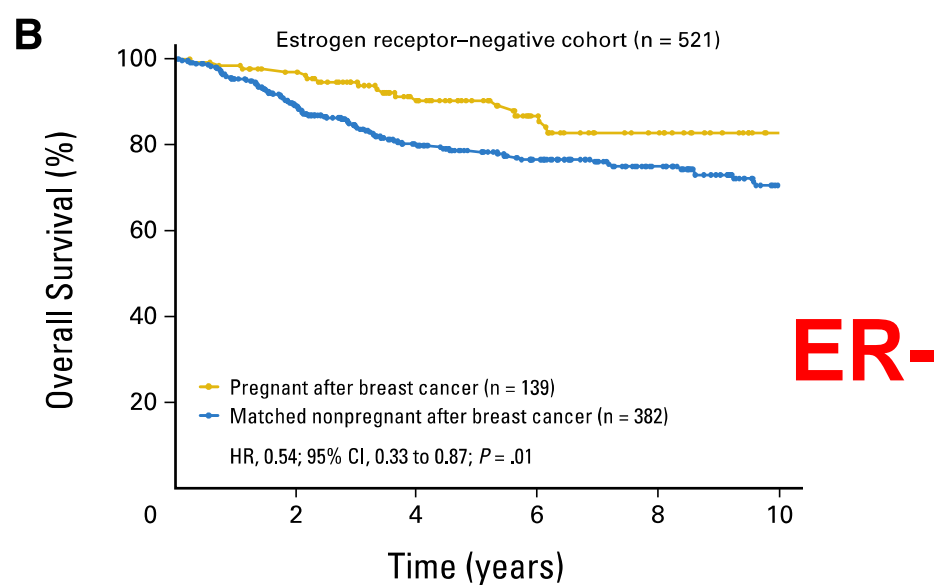
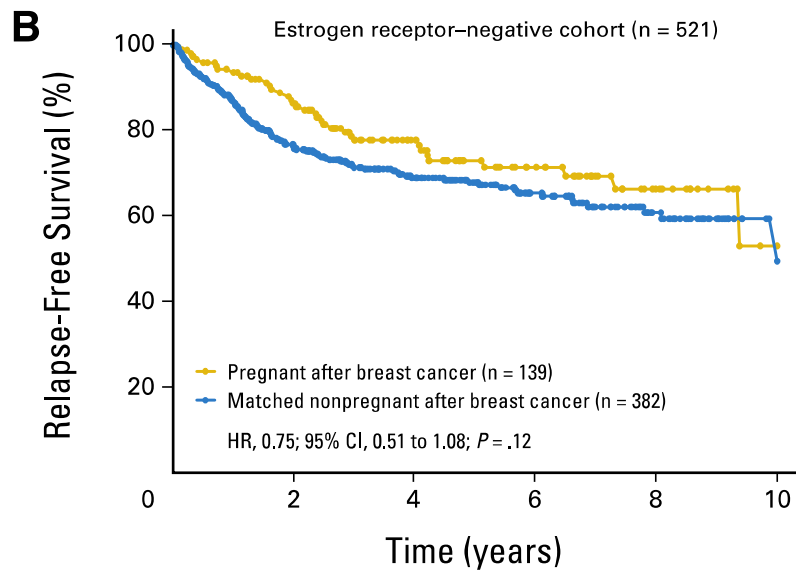
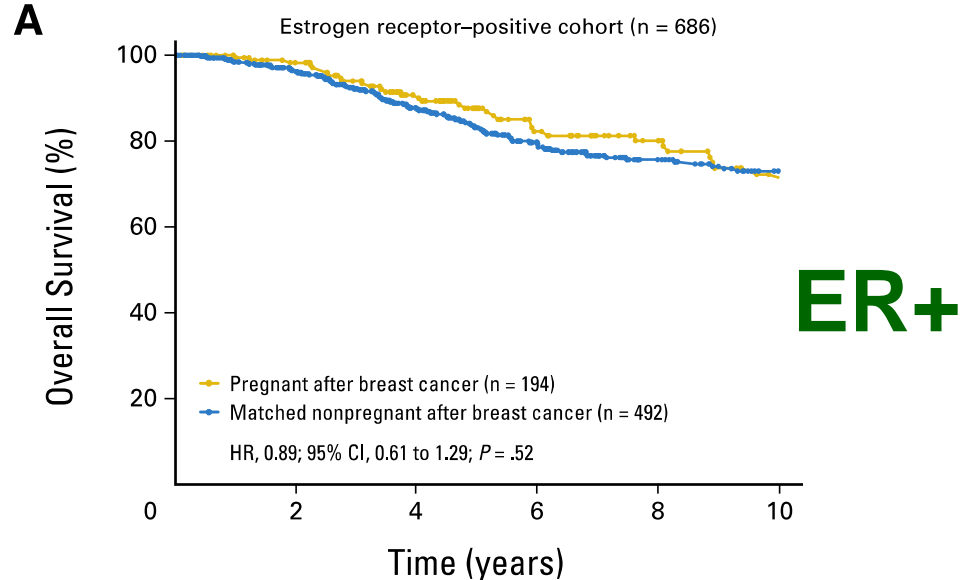
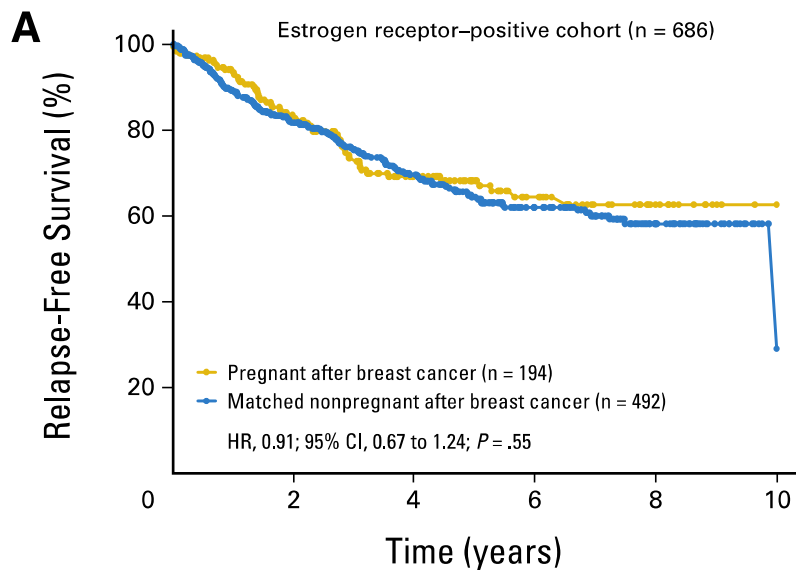
- Ποσοστό επιβίωσης γυναικών <45: **83%**

Λόγω των υψηλών ποσοστών επιβίωσης, δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην ποιότητα ζωής.

Η διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας αποτελεί βασική προτεραιότητα της φροντίδας των ασθενών.

Η επιθυμία για γονεϊκότητα ιδιαίτερα αυξημένη σε γυναίκες που επιβίωσαν από καρκίνο.

Η κύηση μετά από καρκίνο του μαστού δεν επηρεάζει την επιβίωση



Θεραπεία καρκίνου

- Χειρουργική
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία

Χειρουργική

- Η αφαίρεση των γεννητικών οργάνων συνεπάγεται την πλήρη αδυναμία γονιμότητας

Ακτινοθεραπεία

- Όταν το πεδίο ακτινοβολήσης περιλαμβάνει τις ωοθήκες

Κίνδυνος αμηνόρροιας

Υψηλός

- Ολοσωματική ακτινοβολήση για μεταμόσχευση μυελού οστών
- Πυελική ή κοιλιακή ακτινοβολήση ≥ 6 Gy σε ενήλικες γυναίκες
- Πυελική ή κοιλιακή ακτινοβολήση ≥ 10 Gy μετά την εφηβεία
- Πυελική ή κοιλιακή ακτινοβολήση ≥ 15 Gy πριν την εφηβεία

Ενδιάμεσος

- Πυελική ή κοιλιακή ακτινοβολήση 5-10 Gy μετά την εφηβεία
- Πυελική ή κοιλιακή ακτινοβολήση 10-15 Gy πριν την εφηβεία
- Κρανιοσπονδυλική ≥ 25 Gy

Χημειοθεραπεία

Κίνδυνος αμηνόρροιας

Υψηλός

Cyclophosphamide
Ifosfamide
Busulfan
Melphalan
Nitrogen mustard
Procarbazine
Chlorambucil

Ενδιάμεσος

Cisplatin with low
cumulative dose
Carboplatin with low
cumulative dose
Adriamycin

Χαμηλός

Treatment protocols for Hodgkin's
lymphoma without alkylating agents
Bleomycin
Actinomycin D
Vincristine
Methotrexate
5-Fluorouracil

Ηλικία

Κίνδυνος ωοθηκικής ανεπάρκειας

CMF

<30

19%

30-39

51-77%

≥40

83-98%

Χημειοθεραπεία

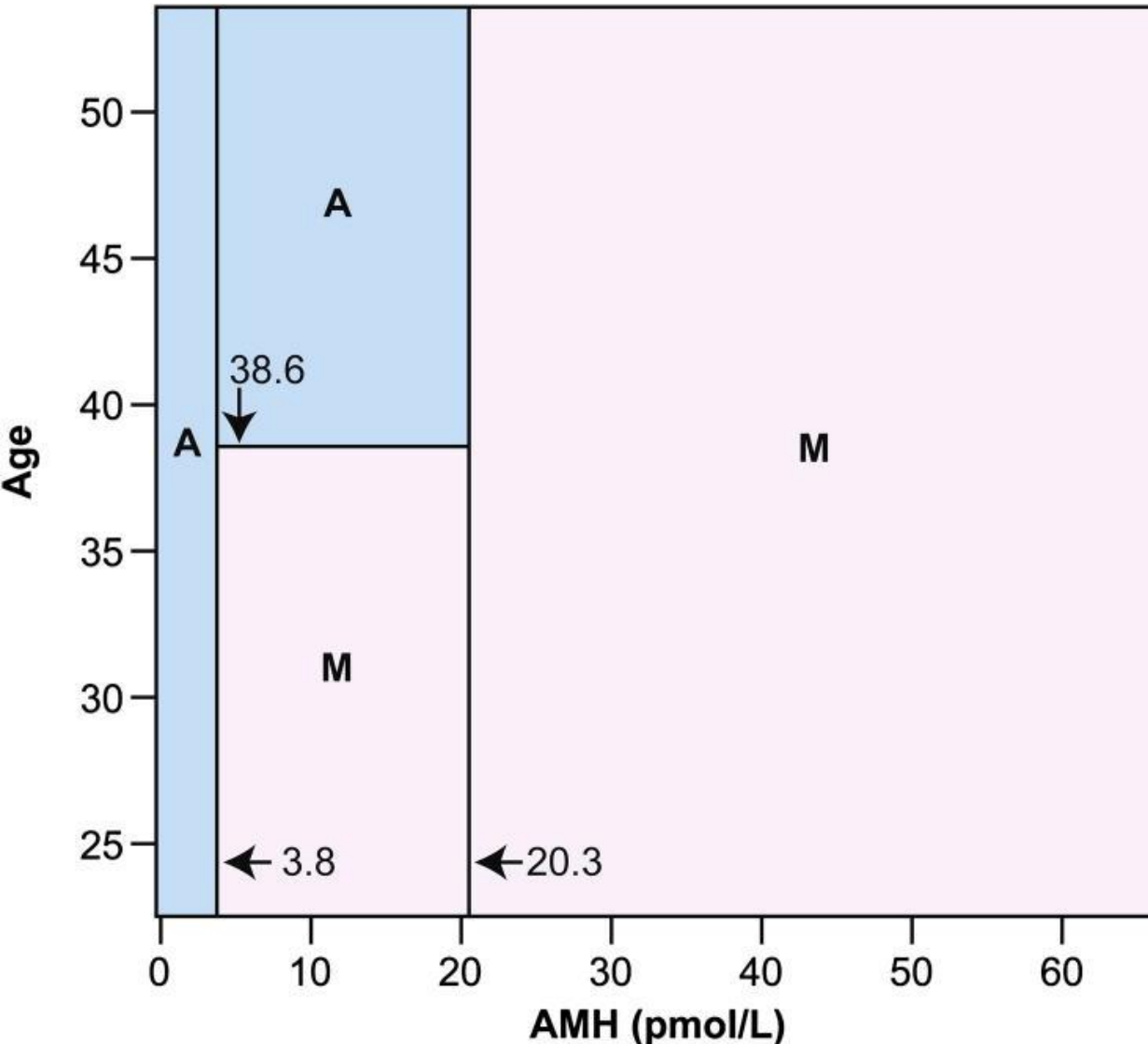
15 μελέτες (AMH: πρόβλεψη της ωοθηκικής λειτουργίας μετά ΧΜΘ)

Αμηνόρροια στους 24 μήνες

logistic regression: Ηλικία, AMH, FSH, inhibin B (Προ ΧΜΘ)

AMH: Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας
Odds ratio 0.013 (95% CI 0.001–0.227)

Πίνακας πρόβλεψης της διατήρησης της περιόδου (M) ή της αμηνόρροιας (A) μετά τη ΧΜΘ.



Εάν η AMH είναι μικρότερη από 3.8 pmol/L προβλέπεται αμηνόρροια
Εάν η AMH είναι πάνω από 20.3 pmol/L προβλέπεται συνέχιση της περιόδου.

Μεταξύ των δύο αυτών τιμών υπάρχει ένα όριο των 39 ετών, πάνω από το οποίο προβλέπεται αμηνόρροια και κάτω από το οποίο προβλέπεται η διατήρηση της περιόδου.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του πίνακα είναι 98.2% και 80.0%

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την λεπτομερειακή επεξήγηση θεμάτων οικογενειακού προγραμματισμού στις ασθενείς και άμεση παραπομπή για διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας

- Loren et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013
- Peccatori et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013
- Partridge et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). Breast. 2014

**IVF πριν τη θεραπεία του καρκίνου για
τη διατήρηση της αναπαραγωγικής
ικανότητας των γυναικών με καρκίνο**

Ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση (COS) για την IVF



•Κρυοσυντήρηση εμβρύων

- Γυναίκες με σύντροφο ή με επιθυμία να χρησιμοποιήσουν σπέρμα δότη

•Κρυοσυντήρηση ώριμων ωαρίων

- Γυναίκες χωρίς σύντροφο χωρίς επιθυμία να χρησιμοποιήσουν σπέρμα δότη

Η κρυοσυντήρηση εμβρύων και ώριμων
ωαρίων αποτελούν τις πλέον αποτελεσματικές
μεθόδους διατήρησης της αναπαραγωγής

ΟΟCΥΤΕ VITRIFICATION

(Υαλοποίηση ωαρίων)

Επιβίωση μετά απόψυξη	90-97%
Γονιμοποίηση	71-79%
Εμφύτευση	17-41%
Κύηση	36-61%
Κύηση/αποψυγμένο ωάριο	4.5-12%

IVF για διατήρηση της αναπαραγωγής

Οι επιπλοκές της κύησης και το αποτέλεσμα της καθώς και η υγεία των νεογνών είναι παρόμοια είτε αυτά προέρχονται από υαλοποιημένα είτε από φρέσκα ωάρια

**Instituto Valenciano de
Infertilidad, Universidad
de Valencia
2007-2012**

**1,027 παιδιά από
υαλοποιημένα ωάρια**

vs

**1,224 παιδιά από
φρέσκα ωάρια**

Cobo et al. Fertil Steril 2014

	Adjusted OR (95% CI)	P value
Pregnancy outcome		
1 st trimester bleeding	1.24 (0.94–1.63)	NS
Invasive procedures ^a	2.12 (1.41–3.20)	< .001
Anemia (Hb <11 g/dL)	1.23 (0.71–2.12)	NS
Gestational cholestasis	1.47 (0.62–3.50)	NS
Diabetes	0.86 (0.56–1.31)	NS
2 nd & 3 rd trimester bleeding	1.59 (0.97–2.62)	NS
PROM <37 wk	1.07 (0.62–1.84)	NS
Pregnancy-induced hypertension	0.84 (0.59–1.20)	NS
Urinary tract infection	0.51 (0.28–0.91)	< .0018
Delivery outcome		
Preterm births (<37 wk)	0.70 (0.50–1.00)	NS
Very preterm births (<34 wk)	0.85 (0.49–1.49)	NS
Cesarean section	1.26 (0.93–1.69)	NS
Puerperal problems	0.76 (0.47–1.21)	NS
Neonatal outcome		
Female neonates	1.15 (0.48–1.42)	NS
LBW (<2,500 g)	1.06 (0.78–1.42)	NS
VLBW (<1,500 g)	1.04 (0.49–2.23)	NS
SGA (birth weight <10 th percentile)	1.21 (0.88–1.65)	NS
Birth defects	0.81 (0.53–1.20)	NS
Major malformations	1.21 (0.39–3.61)	NS
Minor malformations	0.32 (0.06–1.64)	NS
Admission to NICU	1.10 (0.79–1.52)	NS

Σημαντικά θέματα:

- Η COS για την ωληψία να μην καθυστερήσει την έναρξη της ΧΜΘ
- Πρωτόκολλα COS
- Πρόβλεψη της ωοθηκικής απάντησης
- Οιστρογόνο-εξαρτώμενος καρκίνος
- Αποτελεσματικότητα

Η COS για την ωοληψία δεν καθυστερεί την έναρξη της ΧΜΘ

Καρκίνος μαστού

- 89 ασθενείς που έλαβαν συμβουλευτική για διατήρηση γονιμότητας πριν τη ΧΜΘ.
- 67% υπεβλήθησαν σε ωοθηκική διέγερση (Random start ovarian stimulation)
- 33% όχι.
- Μέσο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση του καρκίνου έως τη ΧΜΘ ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες
- 38.1 ± 11.3 vs 39.4 ± 18.5 ημέρες ($p= 0.672$)

Πρωτόκολλα COS

Τα πρωτόκολλα του GnRH ανταγωνιστή πλεονεκτούν έναντι του επιμήκους πρωτοκόλλου του GnRH αγωνιστή

- Απαιτούνται σημαντικά λιγότερες ημέρες μέχρι την ωοληψία
- Υπάρχει μικρότερος κίνδυνος συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS), το οποίο θα καθυστερούσε την έναρξη της ΧΜΘ

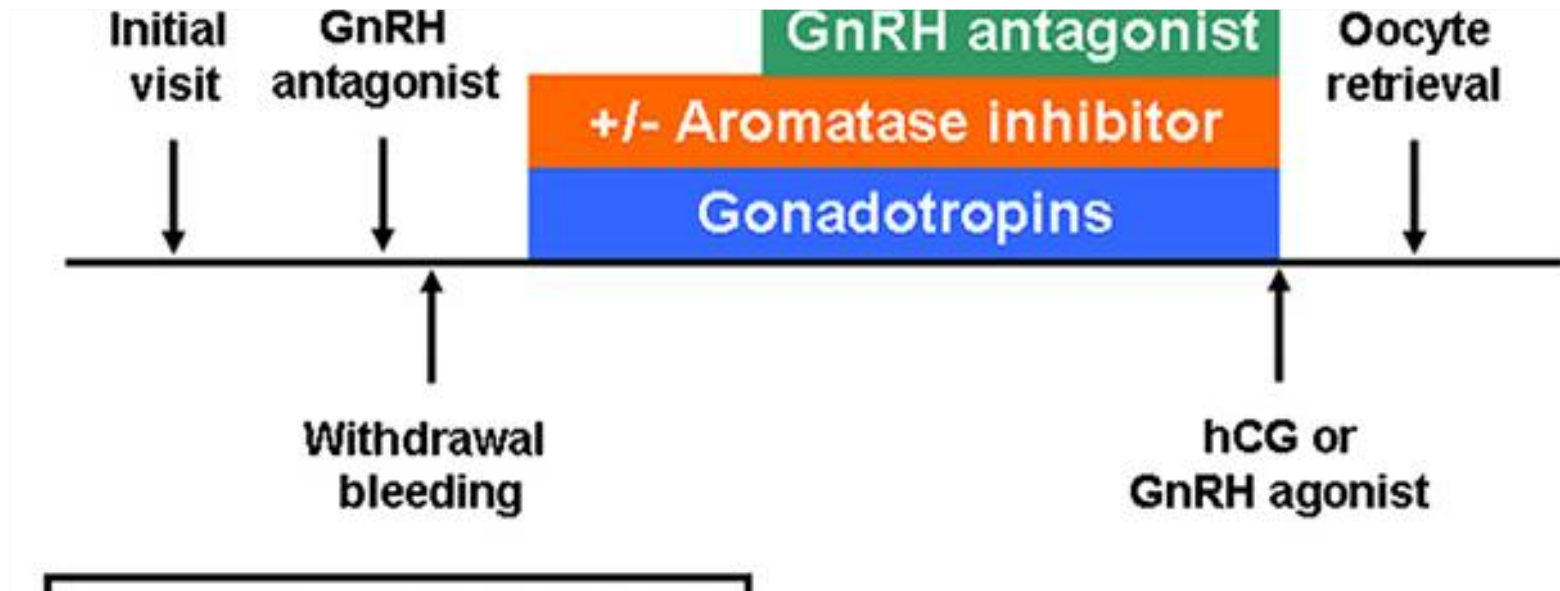
IVF για διατήρηση της αναπαραγωγής

Πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή τυχαίας έναρξης

Έναρξη διέγερσης:

• Random-start COS

Ωοθυλακική φάση



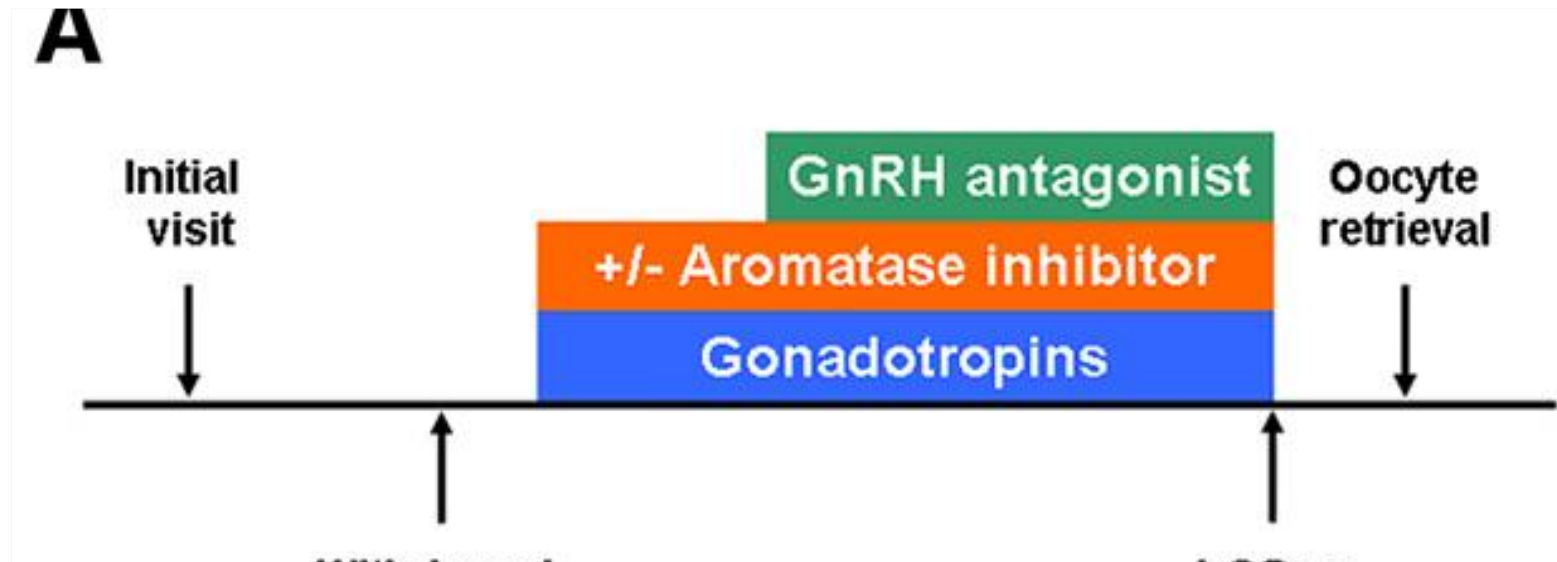
IVF για διατήρηση της αναπαραγωγής

Πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή τυχαίας έναρξης

Έναρξη διέγερσης:

• Random-start COS

Ωχρινική φάση



IVF για διατήρηση της αναπαραγωγής

**Πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή
τυχαίας έναρξης**

**Αποτελέσματα σε σύγκριση με τα
κλασικά πρωτόκολλα COS:**

Παρόμοια

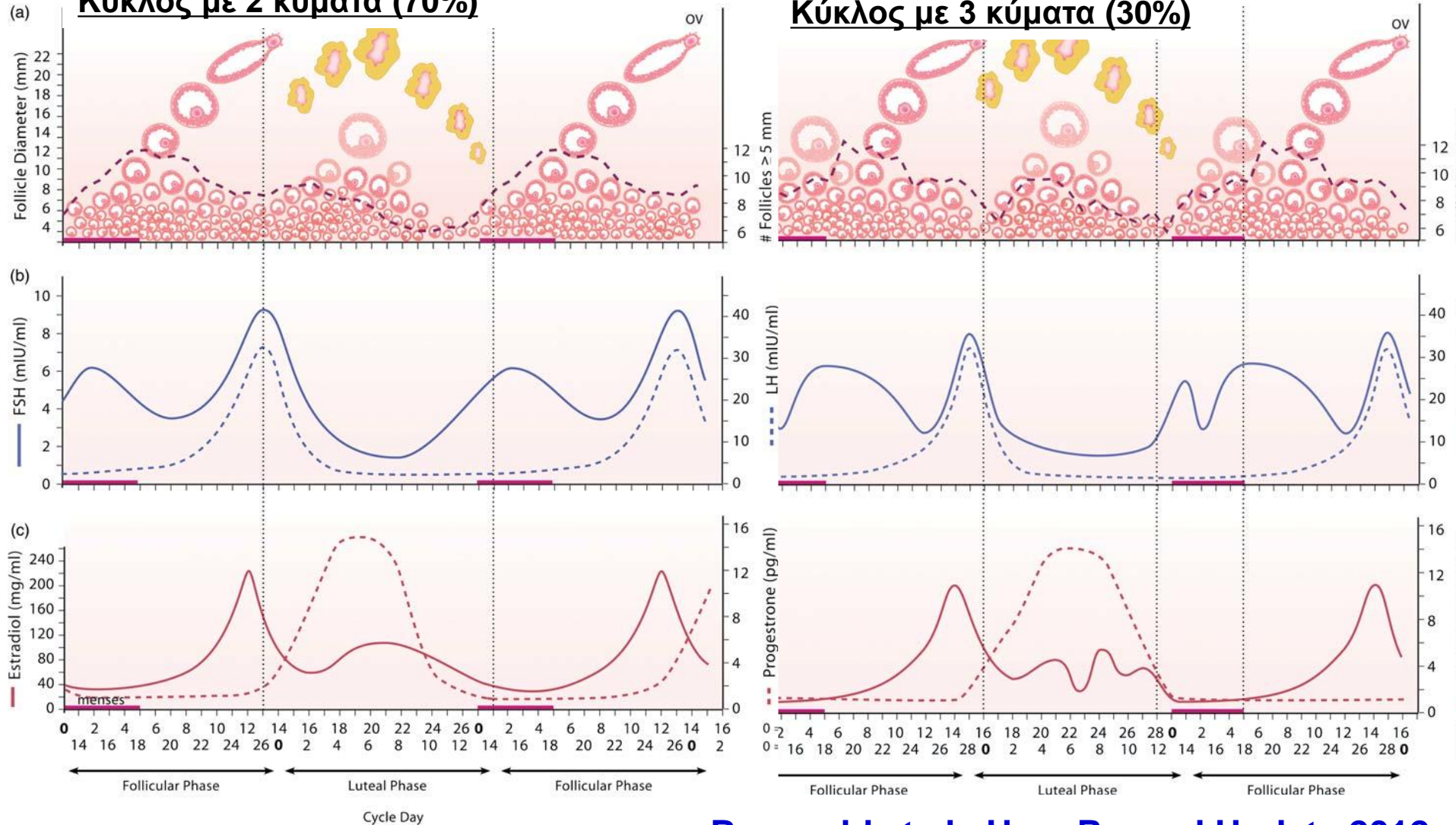
- **Αριθμός ληφθέντων ωαρίων**
- **Αριθμός ώριμων ωαρίων**
- **Ποσοστό γονιμοποίησης**

IVF για διατήρηση της αναπαραγωγής

Πολλαπλά κύματα ανάπτυξης ωοθυλακίων κατά τον γεννητικό κύκλο

Κύκλος με 2 κύματα (70%)

Κύκλος με 3 κύματα (30%)



Πρόβλεψη της ωοθηκικής απάντησης

Κακοήθεια:

- Αρνητική επίδραση στην ποιότητα των ωαρίων.
- Αύξηση καταβολισμού, διαταραχές θρέψης, αύξηση του stress

Agarwal & Said. RBMOnline 2004

- Φορείς BRCA-1 μετάλλαξης: πτωχή ωοθηκική απάντηση (λόγω της προδιάθεσης των ωαρίων για βλάβες του DNA)

Oktaay et al., J Clin Oncol 2010

• Ωστόσο τα δεδομένα είναι διφορούμενα

IVF για διατήρηση της αναπαραγωγής

Πρόβλεψη της ωοθηκικής απάντησης

Author	Number ^a	Breast cancer patients ^b (%)	Oocytes (M2 oocytes) ^c		2PN	
			Cancer	Control	Cancer	Control
Comparable oocyte yield						
Knopman et al. [36]	26	10 (38 %)	14	12	NA	NA
Michaan et al. [20]	22	12 (55 %)	8.8	8.8	5.4	5
Quintero et al. [37]	50	28 (56 %)	11.5 (9.6)	13 (9.7)	6.8	7.4
Robertson et al. [21]	38	16 (42 %)	12 (9)	14 (11)	6	7
Johnson et al. [19]	50	29 (58 %)	12.4 (9)	11.7 (8.9)	5.4	6
Cardozo et al. [22]	63	41 (65 %)	12.4	10.9	6.6	7.1
Inferior oocyte yield						
Klock et al. [38]	28	11 (39 %)	10	13.9	6.62	8.25
Domingo et al. [39]	208	142 (69 %)	10.5 (7.8)	12.4 (9.5)	NA	NA

Οιστρογονοεξαρτώμενος καρκίνος

COS → “υπερφυσιολογικά” E2 επίπεδα → ενίσχυση του πολλ/μού καρκινικών κυττάρων (θεωρητικός κίνδυνος):

Καρκίνος Μαστού

Καρκίνος Ενδομητρίου

• Πιο ασφαλή πρωτόκολλα για διατήρηση γονιμότητας:

- Φυσικός κύκλος IVF

Αναποτελεσματικός: προκύπτει ένα έμβρυο ≈60% των κύκλων- Δεν συνιστάται

- Tamoxifen

- Tamoxifen + γοναδοτροφίνες

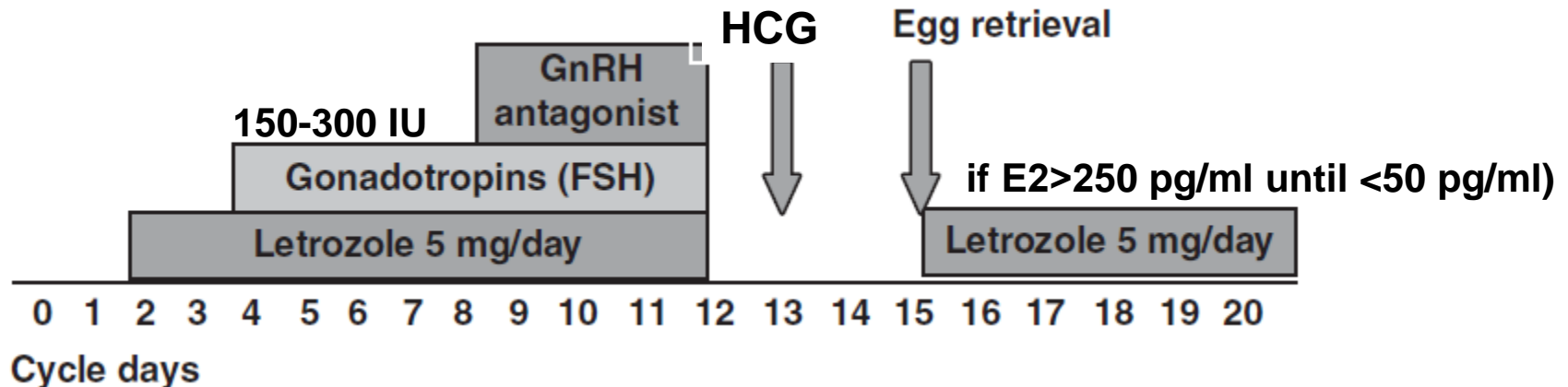
- Αναστολείς αρωματάσης + γοναδοτροφίνες

Οιστρογονοεξαρτώμενος καρκίνος

ΜΑΣΤΟΣ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ

- Μείωση επιπέδων E2
- Μείωση κινδύνου υποτροπής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ER+ καρκίνο μαστού
- Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας



Οιστρογονοεξαρτώμενος καρκίνος

ΜΑΣΤΟΣ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ

GnRHα trigger vs HCG in letrozole+FSH cycles

Outcome	GnRHα (N=46)	hCG (N=83)	P-value
Ovarian stimulation length (days)	10.1±1.0	10.5±1.8	0.121
Total gonadotropin dose (IU)	1982.0±902.2	1858.0±668.3	0.376
Peak estradiol pre-trigger (pg/ml)	564.8±313.2	529.7±400.6	0.589
Number of oocytes retrieved	14.1±6.6	12.4±8.6	0.218
Oocyte maturation rate (%)	77.3±18.5	67.6±21.9	0.007
Number of mature oocytes	10.5±5.1	7.7±5.3	0.002
Fertilization rate (%)	82.6±15.9	75.2±22.9	0.041
Number of cryopreserved embryos ^a	7.7±4.2	5.4±73.8	0.002
Mild or moderate OHSS (%)	1/46 (2.1 %)	12/83 (14.4 %)	0.032

Οιστρογονοεξαρτώμενος καρκίνος

ΜΑΣΤΟΣ

Hum Reprod. 2017

The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review.

Η ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση με συγχορήγηση λετροζόλης καταστέλλει τα επίπεδα της οιστραδιόλης χωρίς να επηρεάζει τον αριθμό των ληφθέντων ωαρίων ή το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού

IVF για διατήρηση της αναπαραγωγής

Αποτελεσματικότητα κρυοσυντήρησης εμβρύων

Χρόνος τεκνοποίησης

Η κοινά αποδεκτή σύσταση είναι η αποφυγή της κύησης για τουλάχιστον 2 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου

Cardoso et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer. 2012

Αποτελεσματικότητα κρυοσυντήρησης εμβρύων

- The largest study
- 63 cancer patients: 65 IVF cycles / 21 returned for frozen ET
- 122 age-matched controls (tubal factor): IVF cycles with fresh ET / 23 returned for frozen ET

Table 6 Cryothaw cycle specific IVF outcomes

Outcome	Cancer	Controls	<i>p</i> -value	Odds ratio
Live births per transfer	30 % (9/30)	34.8 % (8/23)	0.71	0.80
Pregnancy rate per transfer	36.7 % (11/30)	56.5 % (13/23)	0.15	0.45

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η κύηση μετά από καρκίνο του μαστού δεν επηρεάζει την επιβίωση
- Με τα πρωτόκολλα του GnRH ανταγωνιστή η λήψη ωαρίων για διατήρηση γονιμότητας είναι ευέλικτη και άμεση, εξασφαλίζοντας την ελάχιστη καθυστέρηση στη θεραπεία του καρκίνου.
- Ο συνδυασμός αναστολέων αρωματάσης με γοναδοτροφίνες και GnRH αγωνιστή είναι ασφαλές και αποτελεσματικό πρωτόκολλο για διατήρηση της γονιμότητας σε ασθενείς με οιστρογόνο-εξαρτώμενο καρκίνο.



Σας ευχαριστώ

