



# Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες στη Διατήρηση Γονιμότητας στον καρκίνο: Διεκδικώντας την κύηση μετά τον καρκίνο

Μαρίνα Δημητράκη, MD, MsC, MHA, PhD,  
EFOG-EBCOG, EFRM ESHRE/EBCOG  
EMBRYOLAB Fertility Clinic



# Τελευταία 10ετία

- Εξατομίκευση της αντιμετώπισης του καρκίνου
- Βιολογία καρκινικών κυττάρων
- Νέοι τύποι ανοσοθεραπείας
- Επίδραση του μικροβιώματος στην ανάπτυξη και μετάσταση του καρκίνου
- Κατανόηση μεταβολισμού των καρκινικών κυττάρων - νέα φάρμακα
- Επιγενετικοί μηχανισμοί στην ανάπτυξη του καρκίνου



## Cancer a chronic illness?

- Cancer survival rates are improving
- Many patients must manage their illnesses on an ongoing basis

While there are still many cancers that strike quickly and metastasize or have poor survival rates, for many, cancer is becoming a chronic condition that requires ongoing treatment and support to deal with side effects ranging from nausea, pain and low immunity to bone loss, heart disease and arthritis.

- CCSN

- New / different challenges:
  - Fragmented health care system / care continuum
  - Navigating the health care system
  - Coordination of multiple care providers and specialties

360  
SIXTY  
YEARS OF CARE

## Canadian Cancer Survivor Network Webonar, 2015

### Global Initiative For Treatment of major chronic diseases

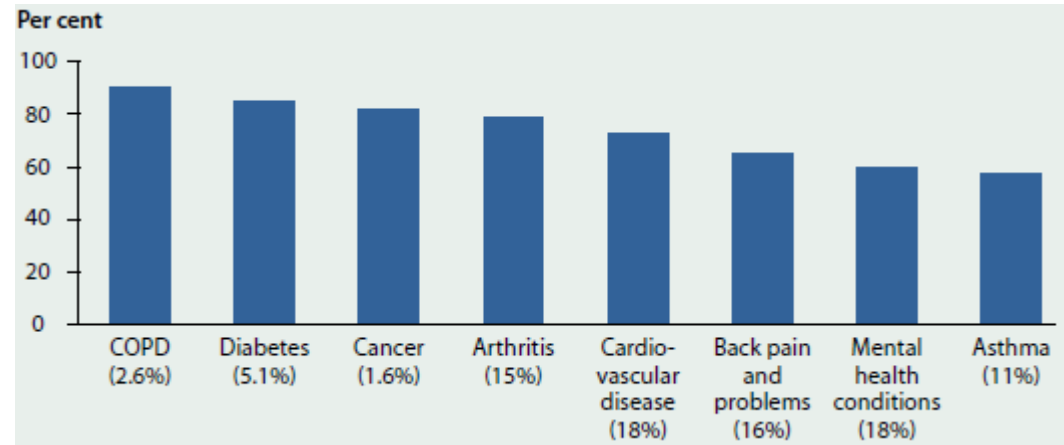
- CHD/CeVD/RHD
- Bronchial asthma
- Diabetes
- Glaucoma
- Cancer (palliative care)



World Health Organization

WHO, 2015

# Αποτέλεσμα: Χρόνια Νόσος ο καρκίνος ή ο Χρόνιος καρκίνος



## Australian Institute of Health, 2016



National Center for Disease Control and Prevention, 2019

0-24  
years

Age group with  
greatest since the early  
1990 increase in  
incidence rates

+70%



Change in young  
peoples' cancers  
incidence rates since  
the early 1990s, UK

20-24  
years

Age that more than  
half of young people's  
cancers cases are  
diagnosed



Cancer Research UK, 2019



➤ 200.000 άτομα < 49 ετών διαγιγνώσκονται με κάποια μορφή καρκίνου κάθε χρόνο στις ΗΠΑ

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program,  
September 9, 2019.



# Γοναδοτοξικότητα των θεραπειών κατά του καρκίνου

- ❖ Στον όρχι μόνιμη ή μακράς διάρκειας βλάβη με καταστροφή των πρωτογενών σπερματοκυττάρων
- ❖ Η βλάβη των ωοθηκών είναι φάρμακο - και δοσο-εξαρτώμενη
- ❖ Σχέση η ηλικία κατά την θεραπεία.  
Μικρότερες δόσεις μεγαλύτερη βλάβη σε μεγαλύτερη ηλικία



# ...έτσι προέκυψε η ανάγκη/απαίτηση συντήρησης γονιμότητας από ασθενείς & από την ιατρική κοινότητα

## Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine  
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Patients preparing to undergo gonadotoxic medical therapy, radiation therapy, or gonadectomy should be provided with prompt counseling regarding available options for fertility preservation for oncologic infertility. Fertility preservation can best be provided by cooperative programs designed and equipped to confront the unique challenges facing these patients. This document explains the document with a similar name, last published in 2013. (World News 2019, 112: 1021-33, ©2019 by American Society for Reproductive Medicine.)

Abstract You can discuss this article with its authors and other readers at <https://www.fertstivillage.com/news/10118-fertility-and-oncology/paper/1397-18944>

Over 200,000 individuals less than 40 years of age are diagnosed with cancer annually in the United States (1). Over the past 4 decades, advancements in cancer therapies, particularly chemotherapies, have led to dramatic improvements in survival. Given the reproductive risks of cancer therapies, in both children

fertility-preservation counseling and services remains underutilized. Improved multidisciplinary collaboration between oncologists and reproductive specialists, as well as widespread availability of fertility-preservation services, are necessary to expand the reproductive options of patients facing fertility-threatening

preservation options. Clinics offering fertility preservation should have the expertise and infrastructure to provide immediate ovarian stimulation and sperm cryopreservation without delay.

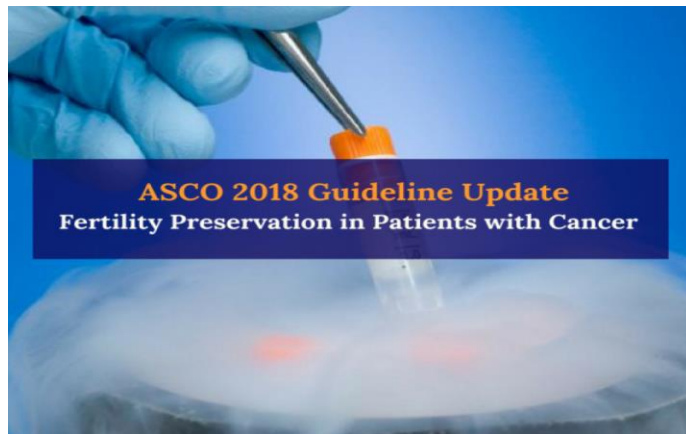
**Interdisciplinary Medical Teams and Collaboration**



SPECIAL INTEREST GROUP  
FERTILITY PRESERVATION

American Society of Reproductive Medicine, 2019

Guidelines under development, European Society of Human Reproduction and Embryology, 2019



British Fertility Society

British Fertility Society Releases Fertility Preservation Guidelines

American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018

# Νεώτερες κατακτήσεις στον τομέα Υποβοήθησης της Αναπαραγωγής

- Εξέλιξη στην διαδικασία κρυοσυντήρησης ωαρίων > χρήση κρυοπροστατευτικών > βελτίωση εργαστηριακού εξοπλισμού > η μέθοδος της υαλοποίησης.
- IVM (in vitro maturation) – η διαδικασία ωρίμανσης των ωαρίων στο εργαστήριο
- Νέα φάρμακα – νέα πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης -  
“προστατευόμενα” πρωτόκολλα



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο



# Νεώτερες κατακτήσεις στον τομέα Υποβοήθησης της Αναπαραγωγής

- ICSI (μικρογονιμοποίηση)
- PGT (προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος)
- Ενδοσκοπικές τεχνικές (λαπαροσκόπηση)
- Βελτίωση εξοπλισμού (υπέρηχοι – εμβρυολογικό/ανδρολογικό εργαστήριο)



# Βασικοί άξονες προγράμματος συντήρησης γονιμότητας

- ✓ Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
- ✓ Προσέγγιση - συμβουλευτική - συνεργασία από διεπιστημονική ομάδα κλινικών (ογκολόγοι, γυναικολόγοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ουρολόγοι, χειρουργοί, ψυχολόγοι, γενετιστές)
- ✓ Άμεση πρόσβαση
- ✓ Εξειδικευμένο εργαστήριο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο

# Ενδεικνυόμενες επιλογές σε γυναίκες

## 1.Κρυοσυντήρηση εμβρύων

- Μετεφηβικά
- Χρήση σπέρματος συντρόφου/δότη σπέρματος
- Διέγερση ωοθηκών / ωοληψία/ γονιμοποίηση / καλλιέργεια εμβρύων 2-5 ημέρες / κρυοσυντήρηση



# Ενδεικνυόμενες επιλογές σε γυναίκες

## 1.Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Πιθανότητα επίτευξης κύησης συσχέτιση με :

- αριθμό
- ποιότητα κρυοσυντηρημένων εμβρύων
- ηλικία της γυναίκας κατά την κρυοσυντήρηση

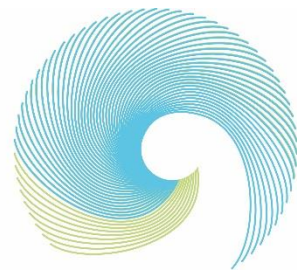
(50% σε ηλικία <35ετών)



# Ενδεικνυόμενες επιλογές σε γυναίκες

## 2.Κρυοσυντήρηση ωαρίων

- Διέγερση ωοθηκών / ωοληψία /κρυοσυντήρηση ωαρίων
- Προγνωστικοί δείκτες
  - ηλικία κατά την κρυοσυντήρηση
  - αριθμός των κρυοσυντηρημένων ωαρίων
- Χαμηλότερες πιθανότητες επίτευξης κύησης σε σχέση με χρήση κρυοσυντηρημένων εμβρύων



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο

# Διέγερση ωοθηκών

Άμεση έναρξη ωοθηκικής διέγερσης

Αποτελεσματικότητα διέγερσης-ικανοποιητικός αριθμός ωαρίων

GnRH antagonists/tamoxifen-letrozole :

**Προστατευμένα πρωτόκολλα** – αποφυγή υπερδιέγερσης ωοθηκών

Καμία επίπτωση η ωοθηκική διέγερση στο χρόνο ελεύθερο νόσου

Kim J, et al,2016, J Clin Endocrinol Metab  
101:1364–71

.Meirow D, et al,2014,Fertil Steril ;102:488–95.e3



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο

# Επισημάνσεις

- ❑ Δεν υπάρχουν μελέτες για την ποιότητα ωαρίων – εμβρύων που λήφθηκαν μετά την χημειοθεραπεία
- ❑ Δεν έχει προσδιορισθεί ο ασφαλής χρόνος μεταξύ χημειοθεραπείας και λήψης ωαρίων-εμβρύων για κρυοσυντήρηση
- ❑ Μελέτες κυήσεων μετά από χημειοθεραπεία **δεν** έδειξαν αύξηση συγγενών ή γενετικών ανωμαλιών και κακοηθών νεοπλασμάτων στα νεογνά

Anderson RA et al,2018,Hum Reprod;33:1281–90



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο

# Ενδεικνυόμενες επιλογές σε γυναίκες

## 3.Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

- Η μονή αποδεκτή μέθοδος για κορίτσια πριν την εφηβεία και για τις γυναίκες όπου η θεραπεία για τον καρκίνο δεν μπορεί να καθυστερήσει
- Κρυοσυντήρηση χιλιάδων ωοθυλακίων
- Λαπαροσκόπηση/λαπαροτομία/λήψη ωοθηκικού ιστού και κρυοσυντήρηση σε μικρά ιστοτεμάχια





# Ενδεικνυόμενες επιλογές σε γυναίκες

## 3.Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

Ορθοτοπική μεταμόσχευση

- 130 γεννήσεις από το 2017
- 33% κυήσεις -25% γεννήσεις (Van der Ven H et al,2016,Hum Reprod ;31:2031–41)
- 1 γέννηση σε περίπτωση κρυοσυντήρησης ωοθ. ιστού πριν την εμμηναρχή (Demeestere I et al,2015, Hum Reprod ;30:2107–9)

1 γέννηση μετά από ετερότοπη μεταμόσχευση

- Επαναλειτουργία ωοθηκικής λειτουργίας 60-240 ημέρες μετά την επανατοποθέτηση-διάρκεια λειτουργίας 7 έτη
- Αντένδειξη σε περιπτώσεις παρουσίας καρκινικών κυττάρων στον ωοθηκικό ιστό



# Καταστολή των ωοθηκών με GnRH ανάλογα

- Δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη χρήση
- Ίσως μεγαλύτερο όφελος σε καρκίνο μαστού (μείωση πιθανότητας ωοθηκικής ανεπάρκειας)
- Δεν υποκαθιστά άλλες μεθόδους συντήρησης γονιμότητας



# Μετάθεση των ωοθηκών

Ωφέλιμη στην περίπτωση πυελικής ακτινοθεραπείας



# Συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση

Στόχος η συντήρηση οργάνων σημαντικών για την αναπαραγωγή

- Ριζική τραχηλεκτομή σε καρκίνο τραχήλου για διατήρηση της μήτρας.
- Ορμονική αντιμετώπιση του καρκίνου ενδομητρίου πρώτων σταδίων
- Συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση του πρώτου σταδίου επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών με στόχο τη διατήρηση της μιας ωοθήκης



# Ειδικές περιπτώσεις

- ❖ Καρκίνος μαστού
- ❖ BRCA μεταλλάξεις
- ❖ Γυναικολογικός καρκίνος
- ❖ Αιματολογικός καρκίνος



# Επιπλέον σκέψεις

- Εναλλακτικές επιλογές : Δωρεά ωαρίων/σπέρματος/εμβρύων
- Υιοθεσία
- Παρένθετη μητρότητα
- Ασφάλεια μελλοντικής κυοφορίας



# Παιδιά και έφηβες

Μετα-περιεφηβικά

- Διέγερση των ωοθηκών και κρυοσυντήρηση ωαρίων
- Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

Προεφηβικά

Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού

**Έλλειψη προγραμμάτων συντήρησης γονιμότητας σε  
παιδιατρικές μονάδες**

**Υποστήριξη ψυχική –ψυχολογική σε παιδιά και γονείς**



**EMBRYOLAB**  
με σεβασμό στο όνειρο

# Ενδεικνυόμενες επιλογές για άνδρες

## 1.Κρυοσυντήρηση σπέρματος

- Εκσπερμάτιση (2-3 δείγματα)
- Σε αδυναμία εκσπερμάτισης φαρμακευτική/μηχανική υποβοήθηση



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο



# Ενδεικνυόμενες επιλογές για άνδρες

## 2. Κρυοσυντήρηση ορχικού ιστού /σπέρματος επιδιδυμίδας

- Αδυναμία εκσπερμάτισης
- Αζωοσπερμία
- Μη ικανοποιητικό δείγμα στην εκσπερμάτιση
- IVF/ICSI



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο

# Καταστολή σπερματογένεσης με GnRH ανάλογα

Δεν έχει τεκμηριωθεί η χρήση GnRH αναλόγων στους άνδρες



# Παιδιά και έφηβοι

## Μετεφηβικά

- 1.Κρυοσυντήρηση σπέρματος εκσπερμάτισης, επιδιδυμίδα
- 2.Κρυοσυντήρηση ορχικού ιστού

## Προεφηβικά

Κρυοσυντήρηση ορχικού ιστού  
(ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ Δ)



# Ειδικές περιπτώσεις

Καρκίνος όρχεως

- Ατροφία
- Αζωοσπερμία
- “Onco-TESE”, λήψη ορχικού ιστού από τον πάσχων όρχι κατά την ορχεκτομή



# Μελλοντική διάθεση ωαρίων- σπέρματος-εμβρύων-κρυοσυντηρημένου ορχικού ή ωοθηκικού ιστού

Γραπτές οδηγίες κατά την διαδικασία για μελλοντική διάθεση του κρυοσυντηρημένου υλικού σε περίπτωση μη χρήσης από το ίδιο το άτομο (απόρριψη – έρευνα – δωρεά - αναπαραγωγή)

Ανανέωση των οδηγιών αυτών κατά την ενηλικίωση εάν η διαδικασία αφορά ανηλίκους



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο

# Κληρονομικές μορφές καρκίνου

PGT - Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος

Υπάρχει το ανάλογο τεστ;

Ηθικά διλήμματα...



# Η Αναπαραγωγή μετά τον καρκίνο

- Συζήτηση/ενημέρωση για την αναπαραγωγή σε προγράμματα-συλλόγους πρώην καρκινοπαθών
- Επιδίωξη φυσικής σύλληψης σε περίπτωση διατήρησης της αναπαραγωγικής λειτουργίας
- Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή



# Περιορισμοί

- Πότε κύηση;
- Επίπτωση της κύησης στην υποτροπή του καρκίνου;
- Φάρμακα υποβοήθησης;





# Συμπεράσματα

- Σημαντική η φροντίδα της αναπαραγωγής σε αυτή την ομάδα ασθενών
- Η κρυοσυντήρηση εμβρύων, ωαρίων, σπέρματος και ορχικού ιστού αποτελούν τις βασικές μεθόδους συντήρησης της γονιμότητας
- Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού δεν αποτελεί πλέον πειραματική διαδικασία και έχει ένδειξη προεφηβικά και στην περίπτωση απουσίας χρόνου για ωοθηκική διέγερση



# Συμπεράσματα

- Η κρυοσυντήρηση ορχικού ιστού προεφηβικά θεωρείται ακόμη πειραματική
- Η χρήση GnRH αναλόγων ενδείκνυται σε γυναίκες με καρκίνο μαστού και άλλες μορφές καρκίνου για μείωση του κινδύνου ωοθηκικής ανεπάρκειας
- Η χρήση GnRH αναλόγων στους άνδρες δεν φαίνεται αποτελεσματική



EMBRYOLAB  
με σεβασμό στο όνειρο



**I'm busy;  
but not in the way  
most people accept.**

**I'm busy calming my fear  
and finding my courage.**

**I'm busy getting in touch  
with what is real.**

**I'm busy growing things and  
connecting with the natural world.**

**I'm busy questioning my answers.  
I'm busy being present in my life**



***Ευχαριστώ!***

**Brooke Hampton**