

ZACHOWANIE PŁODNOŚCI - U KOGO I JAK MOŻNA PRZEPROWADZIĆ



Stanisław Horák

Co ma wspólnego (nie)plodność z chorobą nowotworową?

p 53



Czynniki
egzogenne



Zaburzenia krążenia
Zaburzenia hormonalne
Zaburzenia para- i autokrynne

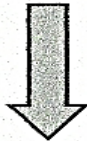
Czynniki
endogenne



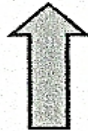
Aktywacja
metaboliczna



Addukty DNA

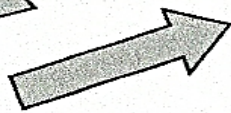
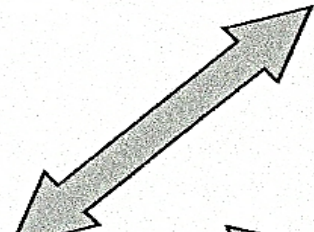


gametogeneza



Addukty DNA
(typ „I”)

Procesy
kompensacyjne



Stężenie plemników↓↓
Ruchliwość plemników↓↓
Morfologia plemników↓
„Złe” addukty DNA w plemnikach
Nowotwór (+)

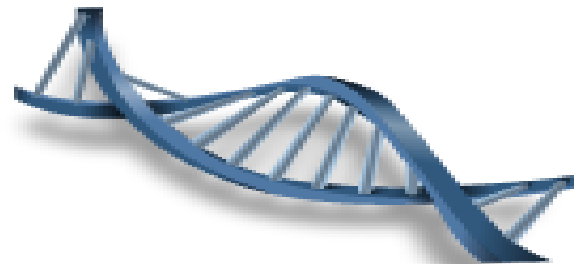
Nowotwór (-)
„Dobre” addukty DNA w plemnikach
Stężenie plemników↑
Ruchliwość plemników↑
Morfologia plemników↑↑

W spermatogoniach osobników **niepłodnych** zaobserwowano większą liczbę metafaz (**19,7%**) niż u osobników **płodnych** (9,4%).



*Pang i wsp. Hum Reprod
2005: cyt. za Skakkebaekem.*

W porównaniu z komórkami wzgórka jajonośnego zdrowych kobiet u chorych na raka jajnika i płuc w tychże komórkach występują zmiany w profilach transkrypcyjnych, które mogą prowadzić do redukcji jakości oocytów.



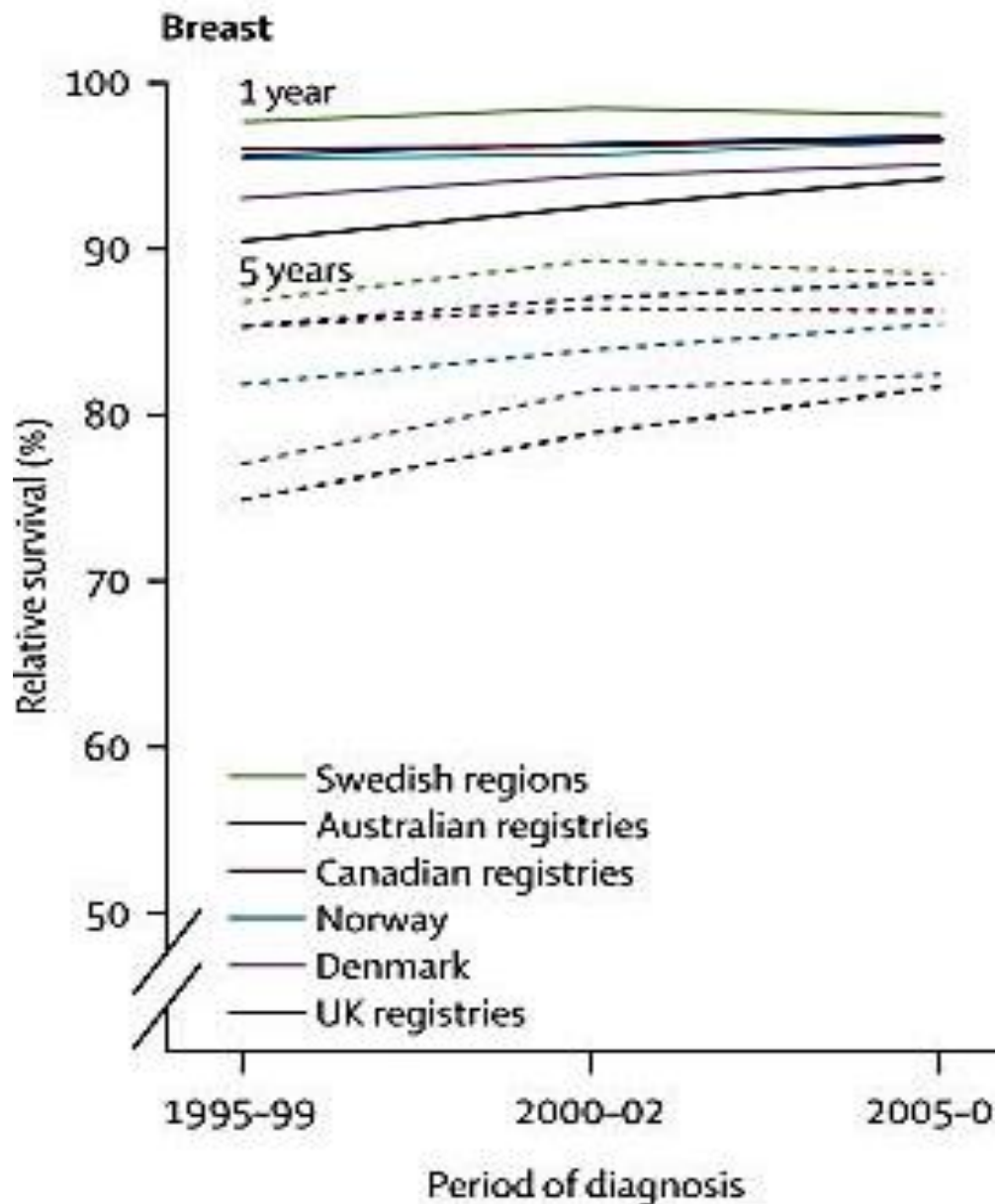
Fakty:

- **Zachorowalność na nowotwory złośliwe jąder wzrasta w wielu populacjach w latach 1973-1977 i 1998-2002.**
- **Wzrost jest bardziej zaznaczony w populacji europejskiej i populacjach pochodzących etnicznie z Europy.**
- **W krajach azjatyckich zachorowalność jest znacznie mniejsza i pozostaje stała lub nawet spada.**
- **Wzrost zachorowalności w przeciągu ostatnich 30 lat przemawia za wpływem czynników środowiskowych.**
- **Duże różnice międzyrasowe sugerują jednak wpływ predyspozycji genetycznych.**

Chia et al.: International Trends in the Incidence of Testicular Cancer, 1973-2002..
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. May 1, 2010 19:5 1151-1159

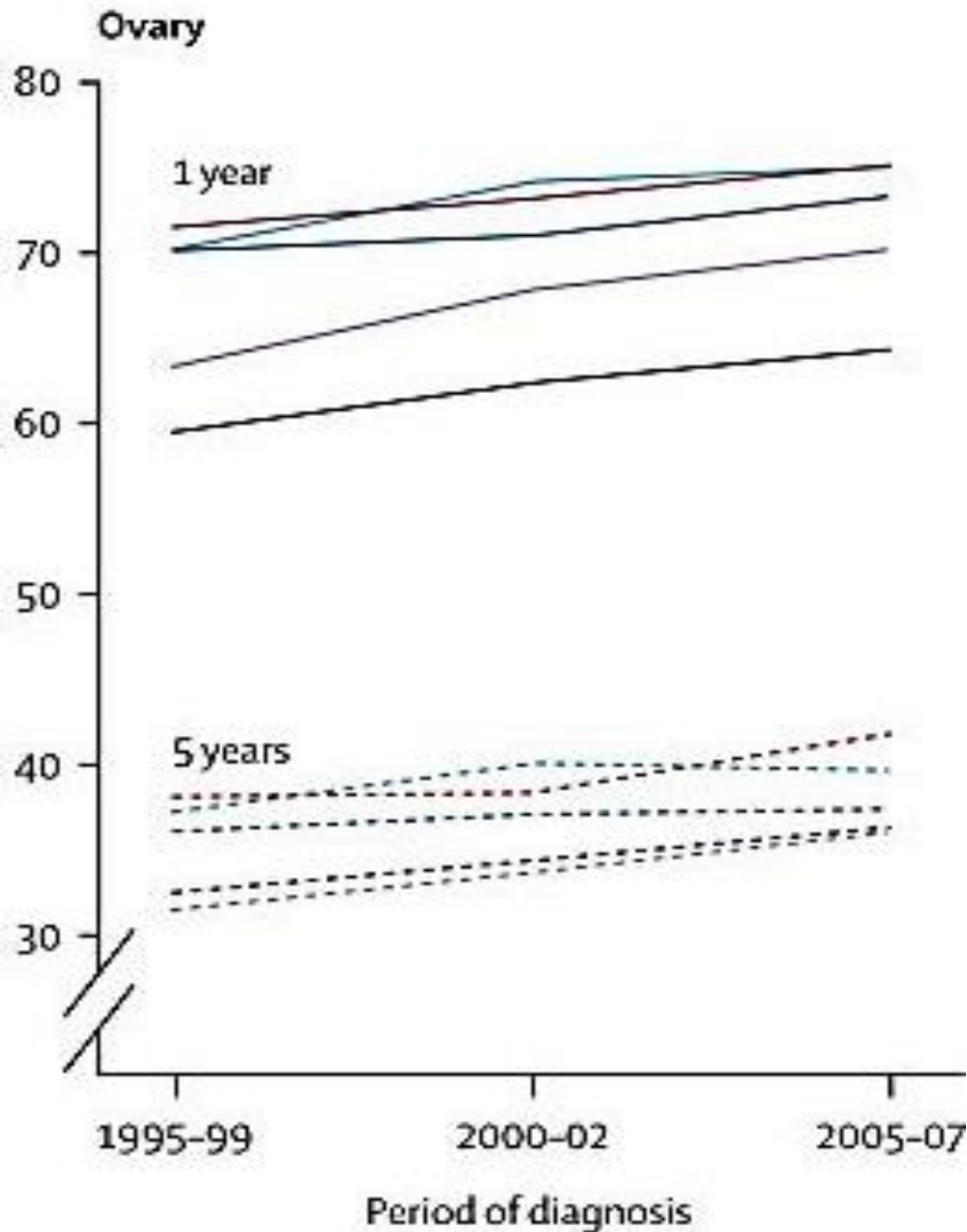
Testicular Cancer (C62), Age-Standardised One-, Five- and Ten-Year Relative Survival, Adults (Aged 15-99), England 2005-2009 and 2009

Survival	One-Year	Five-Year	Ten-Year
Period	2005-2009	2005-2009	2009
Survival rate (%)	98.0	97.2	96.0



Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data

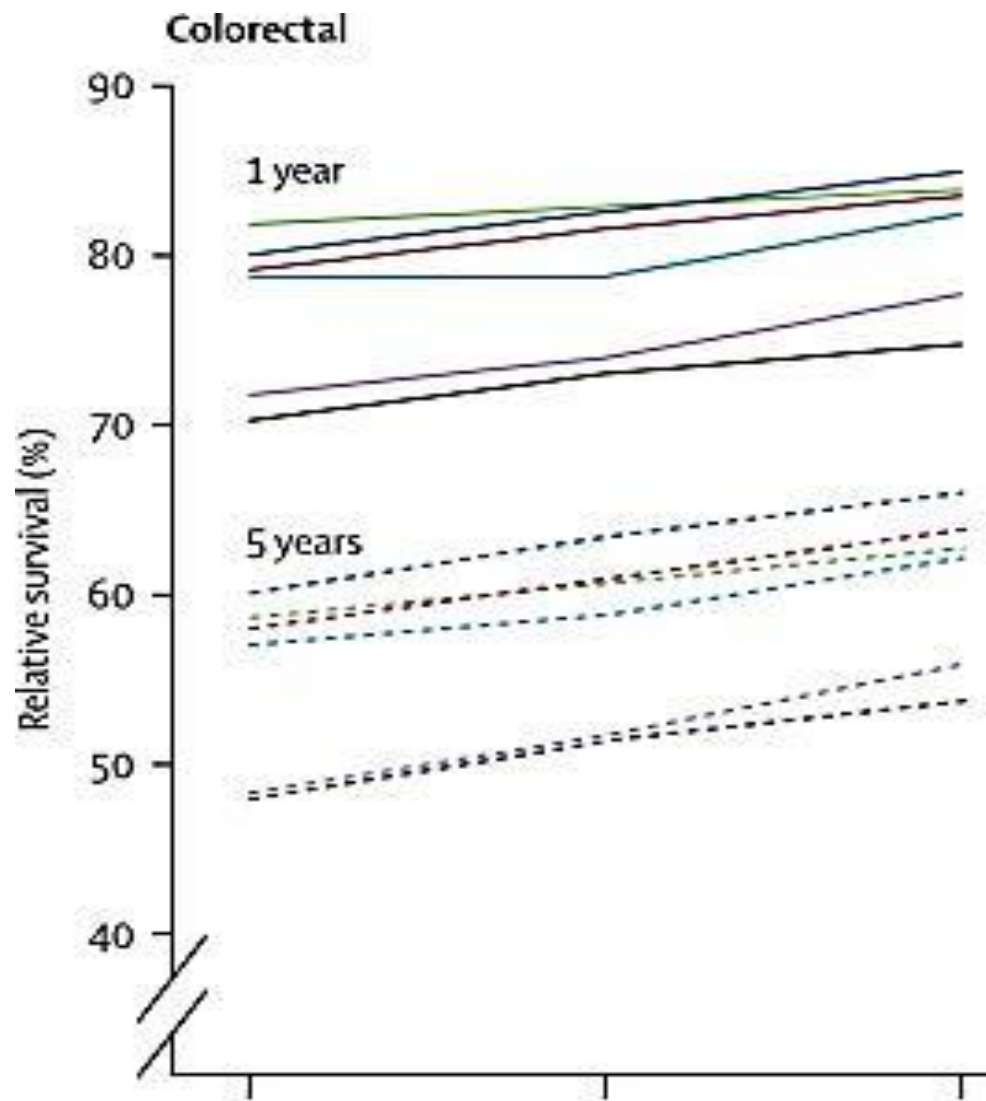
[MP Coleman](#), [D Forman](#), [H Bryant](#), [J Butler](#), [B Rachet](#), [C Maringe](#), [U Nur](#), [E Tracey](#), [M Coor](#), [J Hatcher](#), [CE McGahan](#), [D Turner](#), [L Marrett](#), [ML Gjerstorff](#), [TB Johannesen](#), [J Adolfsson](#), [M Lambe](#), [G Lawrence](#), [D Meechan](#), [EJ Morris](#), [R Middleton](#), [J Steward](#), [MA Richards](#) and the ICBP Module 1 Working Group[‡]
Lancet. Jan 8, 2011; 377(9760): 127–138



Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data

[MP Coleman](#), [D Forman](#), [H Bryant](#), [J Butler](#), [B Rachet](#), [C Maringe](#), [U Nur](#), [E Tracey](#), [M Coor](#), [J Hatcher](#), [CE McGahan](#), [D Turner](#), [L Marrett](#), [ML Gjerstorff](#), [TB Johannesen](#), [J Adolfsson](#), [M Lambe](#), [G Lawrence](#), [D Meechan](#), [EJ Morris](#), [R Middleton](#), [J Steward](#), [MA Richards](#) and the ICBP Module 1 Working Group[‡]

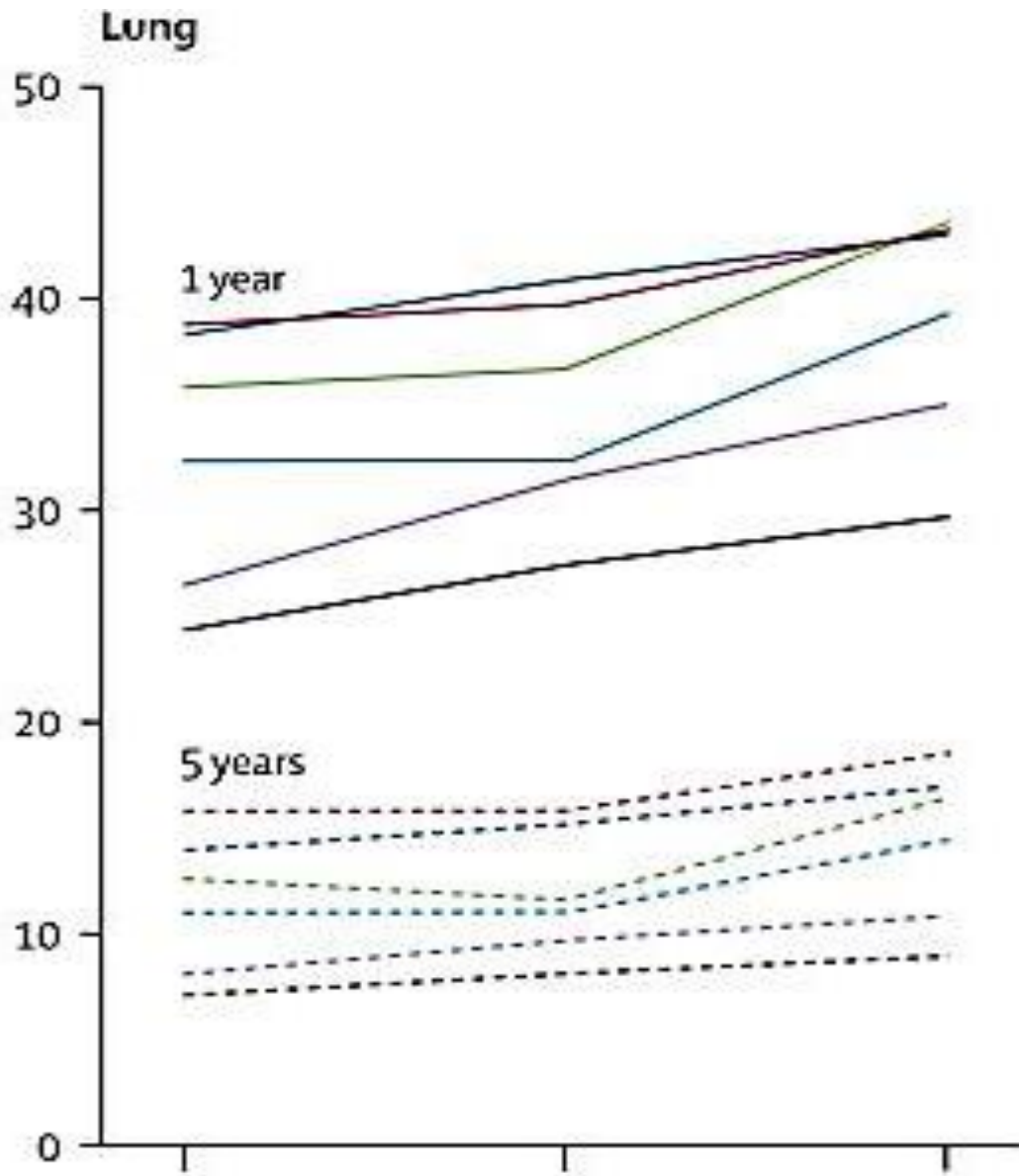
Lancet. Jan 8, 2011; 377(9760): 127–138



Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data

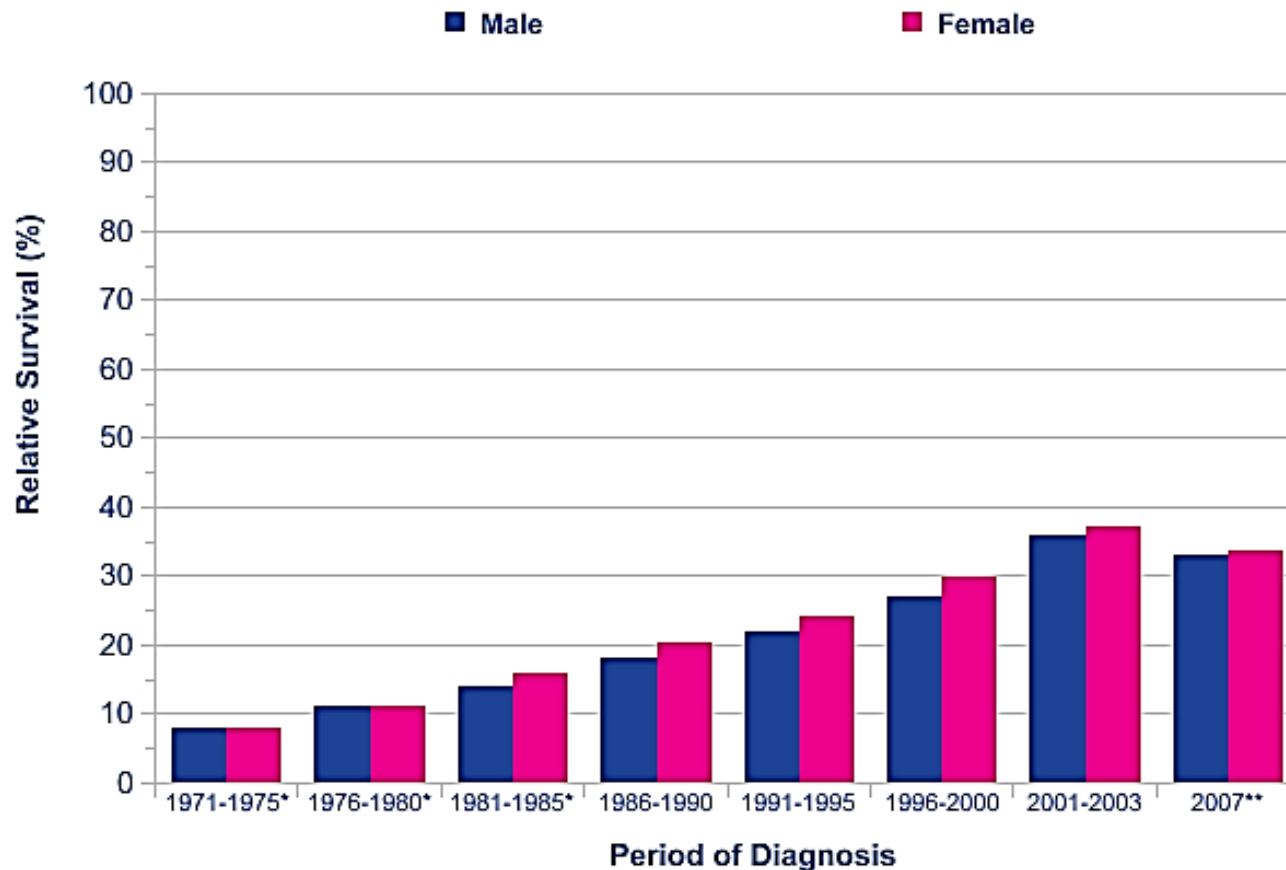
[MP Coleman](#), [D Forman](#), [H Bryant](#), [J Butler](#), [B Rachet](#), [C Maringe](#), [U Nur](#), [E Tracey](#), [M Coor](#), [J Hatcher](#), [CE McGahan](#), [D Turner](#), [L Marrett](#), [ML Gjerstorff](#), [TB Johannesen](#), [J Adolfsson](#), [M Lambe](#), [G Lawrence](#), [D Meechan](#), [EJ Morris](#), [R Middleton](#), [J Steward](#), [MA Richards](#) and the ICBP Module 1 Working Group[‡]

Lancet. Jan 8, 2011; 377(9760): 127–138

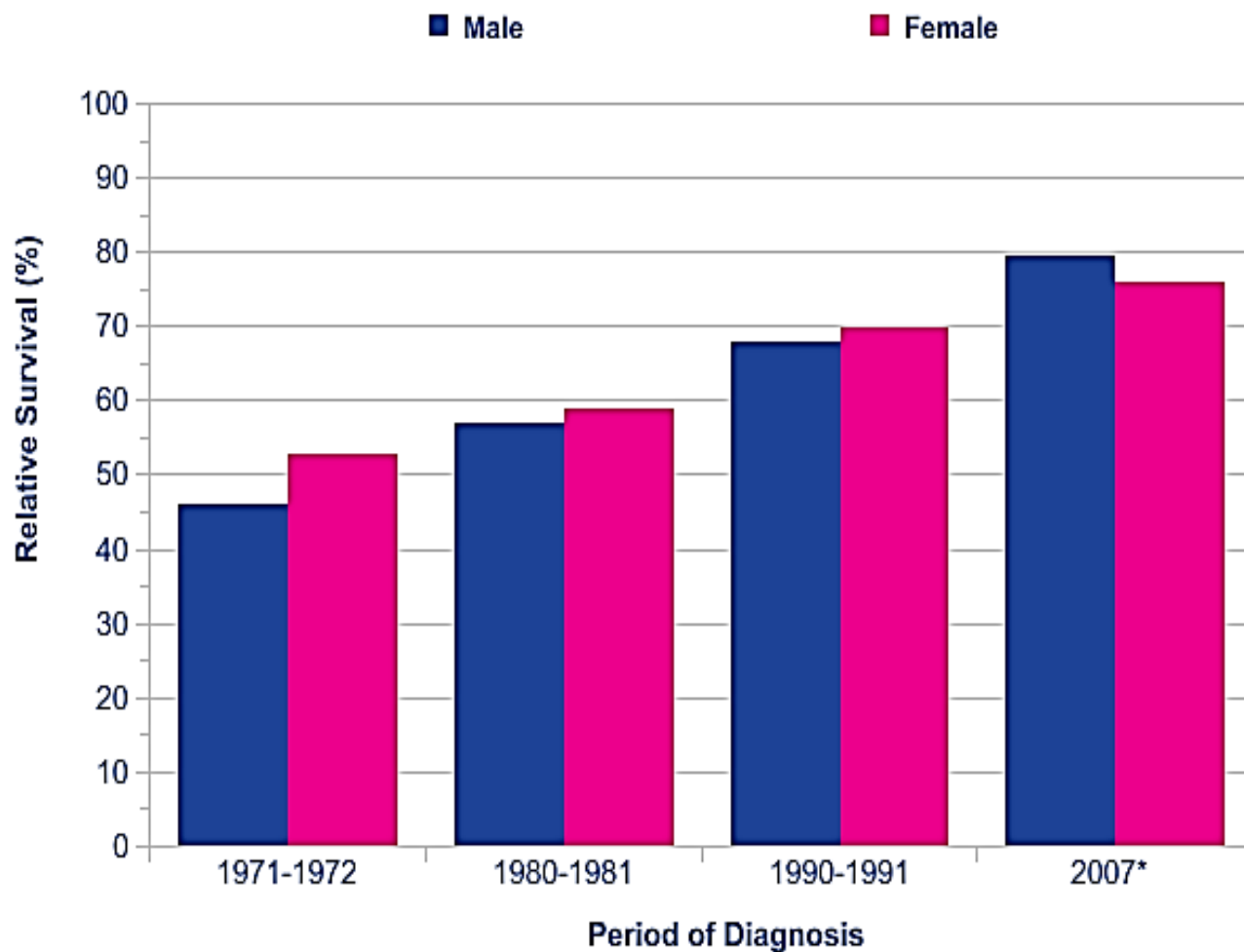


Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data

**[MP Coleman](#), [D Forman](#), [H Bryant](#), [J Butler](#), [B Rachet](#), [C Maringe](#), [U Nur](#), [E Tracey](#), [M Coor](#), [J Hatcher](#), [CE McGahan](#), [D Turner](#), [L Marrett](#), [ML Gjerstorff](#), [TB Johannesen](#), [J Adolfsson](#), [M Lambe](#), [G Lawrence](#), [D Meechan](#), [EJ Morris](#), [R Middleton](#), [J Steward](#), [MA Richards](#) and the ICBP Module 1 Working Group[‡]
*Lancet. Jan 8, 2011; 377(9760): 127–138***



Ten-year relative survival rates for men diagnosed with **leukaemia** increased from 8% in England and Wales during 1971-1975 to a predicted 32.9% in England in 2007. In women, ten-year relative survival rates increased from 8% to a predicted 33.6% during the same time periods, respectively.



Ten year survival rates for **Hodgkin lymphoma** have been predicted for patients diagnosed in 2007 (using the hybrid approach)

Nowa rzeczywistość:

Wzrasta populacja młodych ludzi, którzy mają upośledzoną zdolność do doprowadzenia do ciąży i jej donoszenia na skutek:

- (Czynników pozaonkologicznych) (?)
- **Choroby nowotworowej „per se”**
- **Leczenia choroby nowotworowej**



„Oncofertility”

Nowe pojęcie w medycynie od ≈2007r.

Ojcem pojęcia (prawdopodobnie) **T. K. Woodruff** (USA)

Pionierzy: **Johan Smitz** (B), **Jacques Donez** (B), **Kutluk Oktay** (USA), **Outi Hovatta** (FIN)...

The emergence of a new interdiscipline: oncofertility.
Woodruff T.K.; Cancer Treat Res. 2007, 138, 3-11

Fakty i zasady leczenia:

- Celem leczenia onkologicznego są szybko dzielące się komórki o określonej lokalizacji.
- Wpływ na płodność po leczeniu onkologicznym ma zarówno **wiek**, w którym choroba zaistniała, **stan płodności przed leczeniem onkologicznym** oraz **sposób leczenia**.
- Optimum = zachowanie funkcji **endokrynnej**, **seksualnej**, **rozrodczej** i **zdrowia psychicznego**.

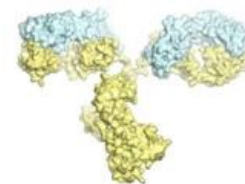
Leczenie chorób nowotworowych

Zasada BET-SHIN :
(działać precyzyjnie,
doszczętnie, lecz
niszczyć jak
najmniej)



Leczenie chorób nowotworowych:

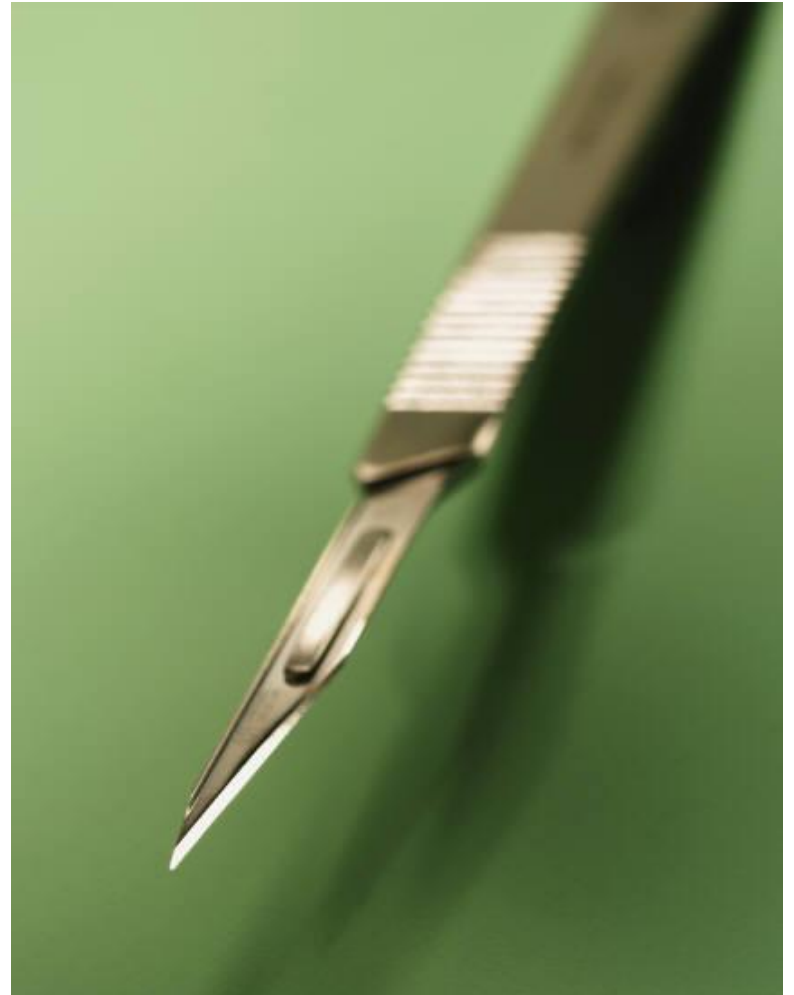
- **Chirurgiczne**
- **Radioterapia**
- **Chemioterapia**
- **Immuoterapia**



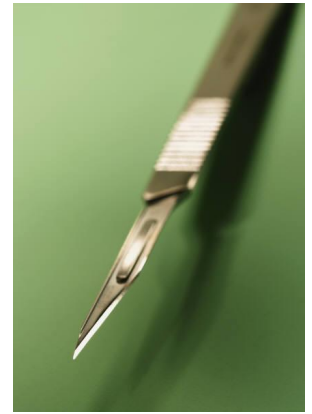
Leczenie chirurgiczne

Wpływ na płodność
zależy od:

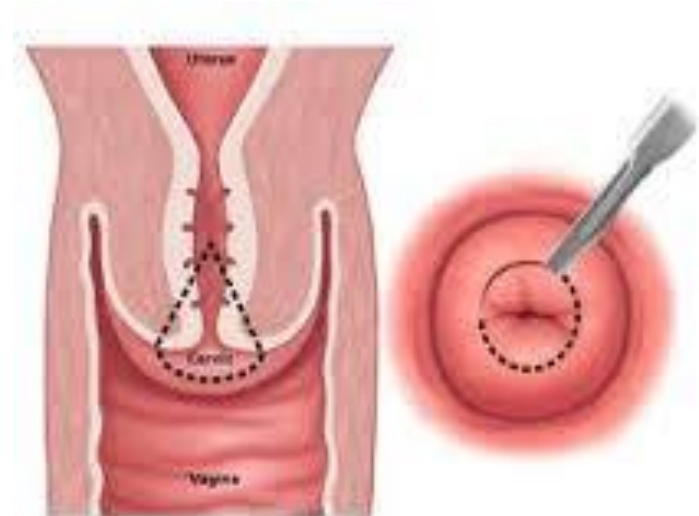
- rodzaju**
- lokalizacji**
- rozległości zabiegu**



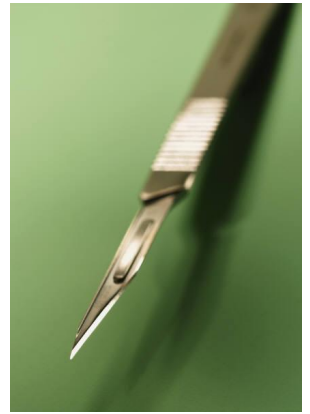
Konizacja szyjki



- **Może utrudniać zajście**
- **Może być przyczyną przedwczesnego zakończenia ciąży**

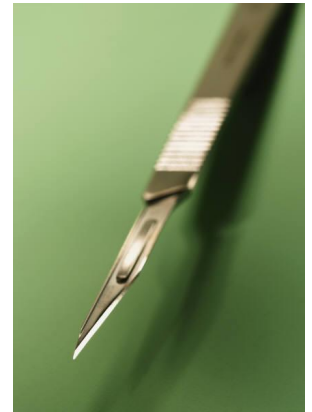


Usunięcie macicy



- **Niemożliwość noszenia ciąży i porodu**
- **Zachowana zdolność produkcji komórek jajowych.**
- **Zachowana funkcja endokrynologiczna**
- **Zachowana funkcja seksualna**
- **W grę wchodzi surogacja lub transplantacja**

Usunięcie jajników



- **Brak zdolności produkcji komórek jajowych.**
- **Brak funkcji endokrynologicznej**
- **Zachowana funkcja seksualna**
- **W grę chodzi płodność odroczonej lub dawstwo komórek jajowych**
- **i hormonalna terapia zastępcza**

Radioterapia



Wpływ na płodność zależy od:

- **Ogólnej dawki promieniowania** (> 4 Gy zwykle wpływ trwały)
- **Sposobu rozłożenia jej w czasie** (przy dawkach frakcjonowanych gorzej, niż przy pojedynczej)
- **Miejsca naświetlanego** (w przypadku naświetlania okolicy gonad zazwyczaj trwała niepłodność)
- **Wiekowi**

Radioterapia



Napromieniowanie okolicy gonad niszczy komórki rozrodcze. (16 Gy u kobiet w wieku 20 lat i 10 Gy 45 lat) (*T.Tulandi, 2014*)

Napromieniowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (>40 Gy) powoduje hipogonadyzm hipogonadotropowy.

Radioterapia



U kobiet, które miały napromienianie okolicy **macy** w dzieciństwie większa częstość porodów przedwczesnych i niskiej masy urodzeniowej na skutek włóknienia macicy.

Chemioterapia



Ryzyko utraty płodności zależy od:

- **wieku (a u kobiet tym samym i od rezerwy jajnikowej)**
- **rodzaju zastosowanych chemioterapeutyków**
- **ich dawkowania**

Chemioterapia



Wysokie ryzyko utraty płodności ($\geq 80\%$)

Głównie środki alkilujące (cyklofofamid, chlorambucyl), zwłaszcza w politerapii przed transplantacją szpiku

Chemioterapia



Średnie ryzyko utraty płodności (20 - 80%)

**Głównie antybiotyki onkologiczne
(winkrystyna, winblastyna, bleomycyna,
adriamycyna, doksorubicyna), w połączeniu
z innymi środkami w politerapii**

Chemioterapia



Niskie ryzyko utraty płodności (<20%)

Głównie antybiotyki onkologiczne (winkrystyna, winblastyna, bleomycyna, adriamycyna, doksorubicyna), we wzajemnym połączeniu lub z innymi środkami w niższych dawkach

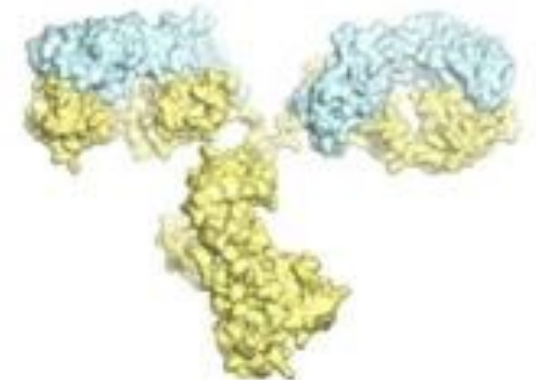
Chemioterapia



Na pograniczu ryzyka utraty płodności

**Monoterapia onkologiczna (winkrystyna,
metotreksat, fluorouracyl)**

Immunoterapia



Przeciwciała monoklonalne otrzymane po raz pierwszy przez C. Milsteina i G. Koehlera w 1975r. (nagroda Nobla 1984)

Przeciwciała:

- mysie
- chimeryczne
- humanizowane
- ludzkie

Immunoterapia



Działanie:

- Pobudzają limfocyty T
lub
- W połączeniu z toksyną, chemioterapeutykiem lub środkiem promieniotwórczym umożliwiają stosowanie mniejszych jego dawek (**mniejsza toksyczność**).
- Reakcje uboczne (np. gorączka) mają **mniejszy wpływ na płodność**

Jak postępować w związku z leczeniem onkologicznym?

- **Czasami nie trzeba leczyć...**
- **Zapobieganie**
- **Techniki rozrodu wspomaganego**
- **Transplantacja**
- **Donacja, surogacja**
- **Sztuczne narządy**
- **Gamety z komórek macierzystych**
- **Kombinacja wszystkich w.w.**

Przed leczeniem raka u mężczyzn:

- Po pokwitaniu:

zamrożenie plemników z ejakulatu uzyskanego na drodze masturbacji lub elektroejakulacji (jego jakość może być gorsza w związku z chorobą) lub uzyskanych operacyjnie **i ART po wyleczeniu**

Prostasomy z gruczołu krokowego przyczepiają się do plemnika i transferują DNA do oocyty w czasie fertylizacji. Ów DNA może grać rolę w reparacji DNA. A.

Stavreus-Evers et al., ESHRE Annual Meeting 2014, Munich

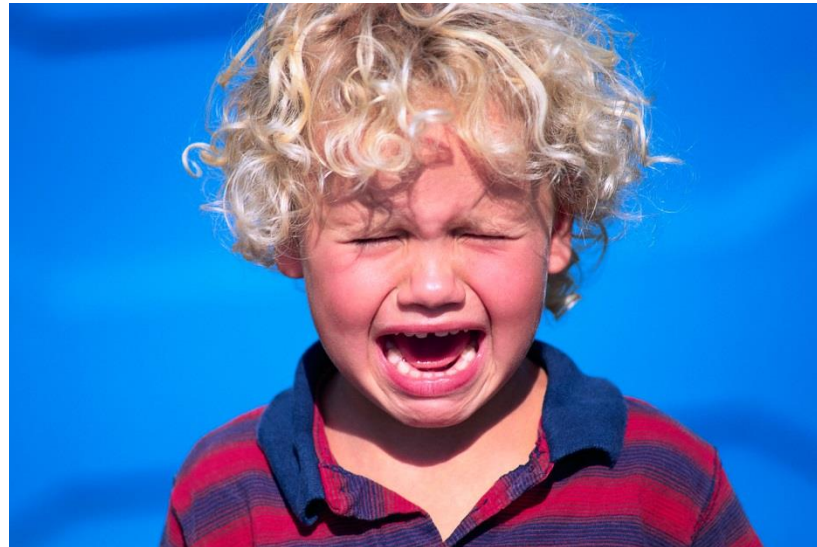


**obecnie tylko
około 20%
decyduje się na
kriokonserwację**

Przed leczeniem raka u mężczyzn:

- **Przed pokwitaniem:**

pobranie tkanki jądrowej i po wyleczeniu
spermatogeneza *in vitro* ???



W trakcie leczenia:

- **Supresja hormonalna jąder**
(wartość problematyczna)
- **Ostona na jądra w czasie radioterapii**
(korzystna)



Sytuacja po leczeniu raka jądra

Orchidectomy +
2-4 cykle BEP (bleomycin, etoposid, cisplatyna)
lub radioterapia



- Powrót do seminologicznych wartości wyjściowych po 12 miesiącach, jeżeli 2 cykle BEP
- Po 24 miesiącach, jeżeli > 2 cykli BEP lub radioterapii

N. Rives et al. ESHRE Annual Meeting 2014,
Munich

Sytuacja po leczeniu chłoniaka Hodgkina u mężczyzn

Chemio- lub radioterapia

Po 24 miesiącach parametry
seminologiczne i jakość DNA w
plemnikach nawet lepsze od wartości
sprzed leczenia



S. Hennebicq et al. ESHRE Annual Meeting 2014,
Munich



Sytuacja po leczeniu raka:

U części pacjentów pozostaje trwała azoospermia (i czasami impotencja)



- Heterologiczne dawstwo nasienia
- Adopcja



Co zrobić, żeby kobieta z problemem onkologicznym mogła zostać matką?



Optymalne postępowanie:

(w przypadku guzów estrogeno-niezależnych u pacjentek zamężnych lub ze stałym partnerem)



- 1. Wykonać po COH IVF
- 2. Hodowla do stadium blastocysty
- 3. Zamrozić wszystkie zarodki
- 4. Po wyleczeniu choroby nowotworowej FET w cyklu naturalnym

Aspekty praktyczne kriokonserwacji oocytów



- dawki gonadotropiny większe
- można rozpocząć w dowolnym momencie cyklu
- protokół **antagonistyczny** u good responders
- u poor responders przeprowadzenie procedury wg protokołu stymulacji podwójnej (wymaga około 30 dni)
- kobietom z guzami wykazującymi ekspresję receptorów dla hormonów podać dodatkowo inhibitory aromatazy np. letrozol w dawce 5 mg (po 2,5 mg rano i wieczorem od pierwszego dnia stymulacji)

Aspekty praktyczne kriokonserwacji oocytów

- Kriokonserwacja zapłodnionych oocytów lepsze wyniki w st. 2PN (brak wrzeciona kariokinetycznego) niż oocytów niezapłodnionych
- Kriokonserwacja zarodków – wyniki podobne jak przy 2PN
- **WITRYFIKACJA !!!!!!!**



Krioprezerwacja dojrzałych oocytów.

- To opcja dla kobiet nie posiadających stałego partnera i dziewcząt po okresie dojrzewania płciowego.
- Wymaga podobnej jak przy zapłodnieniu in-vitro hormonoterapii stymulującej jajniki, co oznacza odroczenie leczenia onkologicznego na przynajmniej 2 tygodnie.
- Przed erą witryfikacji efekty bardzo słabe.



Krioprezewacja **niedojrzałych** oocytów

rozwiązaniem dla kobiet, u których odroczenie leczenia onkologicznego nie wchodzi w grę, dla kobiet bez stałego partnera, dla kobiet z rakiem piersi posiadającym receptory estrogenowe, oraz dla dziewcząt przed osiągnięciem dojrzałości płciowej

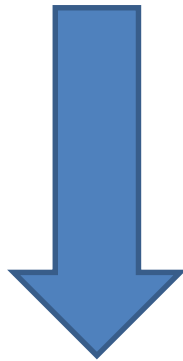


Krioprezewacja **niedojrzałych** oocytów.

- Wadą jest to, że w tej metodzie można pobrać relatywnie mało oocytów.
- Trudności sprawiają też ich zamrażanie, rozmrażanie i proces dojrzewania.
- Główną zaletą to niewielka lub żadna stymulacja hormonalna.



Mrożenie GV fizycznie przerywa połączenia pomiędzy otaczającymi komórkami ziarnistymi a oocytem.



Przed mrożeniem konieczne IVM.

Wymiana genomu w oocyte dawczyni

Pierwotnie pomyslane jako sposób uniknięcia patologii przenoszonej przez mitochondrialny DNA.

0,5% DNA pochodzenia mitochondrialnego z oocyta dawczyni jądra się stopniowo całkowicie wytraca.

Oocyt ludzki jest w stanie przeprogramować jądro komórki somatycznej dając początek linii komórek macierzystych... (partenogeneza!)



D. Egli et al.ESHRE Annual Meeting 2014, Munich

Gamety z komórek macierzystych

U myszy to działa



U człowieka nie



(na razie...)

Oocyte donation

- Wyższy odsetek PIH (*H. Letur-Köenirsch et al.; ESHRE Annual Meeting 2014, Munich*)

Kriokonserwacja tkanki jajnikowej



Edynburskie kryteria decyzji o kriokonserwacji tkanek jajnika u dziewcząt i młodych kobiet

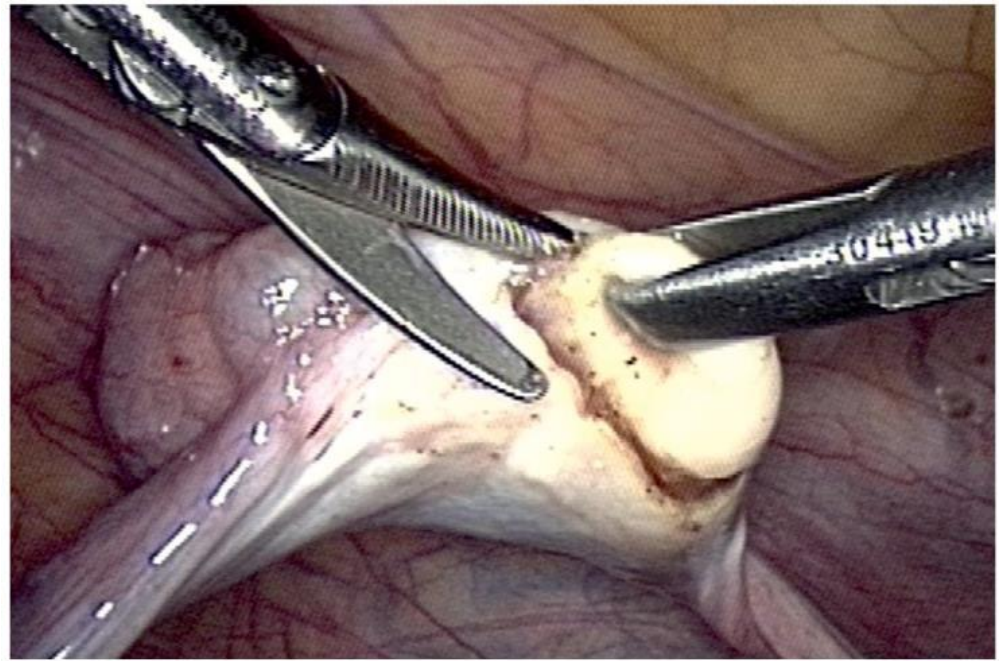
- Wiek < 35 lat
- Brak wcześniejszej chemioterapii, jeśli w momencie pierwszego rozpoznania pacjentka ma co najmniej 15 lat; dopuszczalne przeprowadzenie zabiegu u pacjentki, jeśli została poddana lekkiej chemioterapii pozbawionej działania gonadotoksycznego przed ukończeniem 15 r.ż.
- Realistyczna szansa przeżycia 5 lat
- Wysokie ryzyko wystąpienia przedwczesnej niewydolności jajników (>50%)
- Kobieta nie jest w ciąży i nie posiada własnych dzieci

W ostrej białaczkę limfatycznej u dziewczynek przed pokwitaniem nie stwierdzono upośledzenia rezerwy jajnikowej przez chemioterapię.

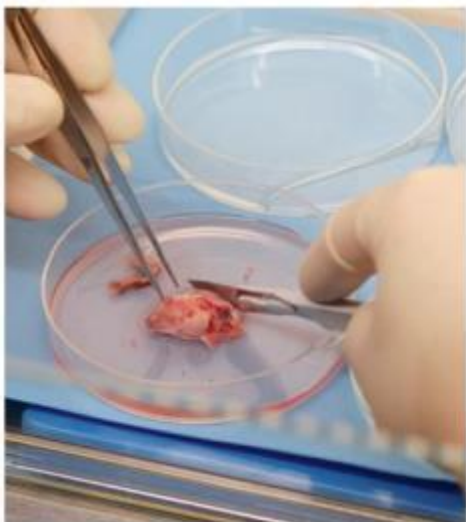


Można więc pobrać tkankę jajnikową w czasie tej samej procedury anestetycznej, podczas której wykonuje się transplantację komórek macierzystych.

E. Novella-Maestre et al., Eshre Annual Meeting 2014, Munich



- odcina się fragment stanowiący około 50% jego objętości (u małych dziewczynek cały jajnik)
- Bez koagulacji
- niewielki fragment, zanurza się w formalinie i przekazuje do badania histopatologicznego w celu wykluczenia obecności przerzutów.
- Pozostały fragment jajnika zanurza się w odpowiednim płynie schłodzonym do 4°C i przekazuje w przeznaczonym do tego celu pojemniku transportowym



- odpreparować rdzeń jajnika od jego kory, pozostawić cienką warstwę resztkowego mięszu, który w późniejszym etapie będzie stanowił optymalne miejsce zachodzenia neoangiogenezy
- fragmenty kory o wymiarach około 4 x 6 x 1 mm
- schładza w ośrodku przeznaczonym do kriokonserwacji, poddaje ekwilibracji, a następnie umieszcza w pojedynczych probówkach kriogenicznych wypełnionych płynem wykorzystywanym w procedurze zamrażania próbek
- Środki krioprotekcyjne takie jak glikol etylenowy, propandiol czy DMSO
- oraz substancje nieprzenikające do wnętrza komórek, takie jak sacharoza, rozpuszczone w odpowiednim ośrodku nośnikowym z dodatkiem białka

Transplantacja tkanki jajnikowej:

- **Ortotopowa**
- **Heterotopowa**
- **Innej kobiecie**

Transplantacja tkanki jajnikowej:

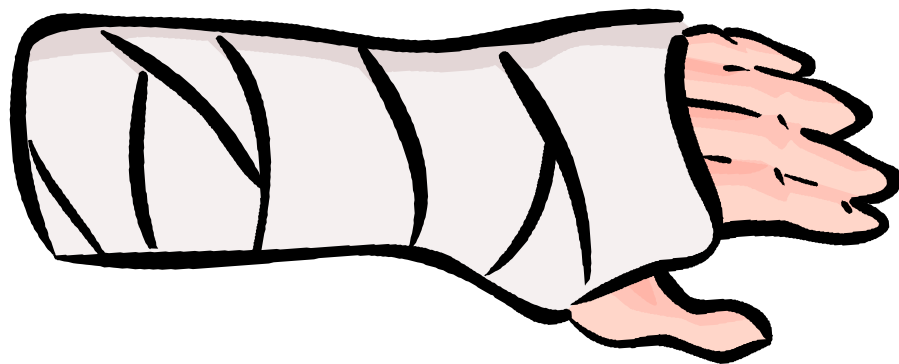
Zaletą:

**Przywrócenie prócz funkcji rozrodczej
także funkcji endokrynologicznej**

Wadą:

**Ryzyko przeniesienia komórek
nowotworowych**

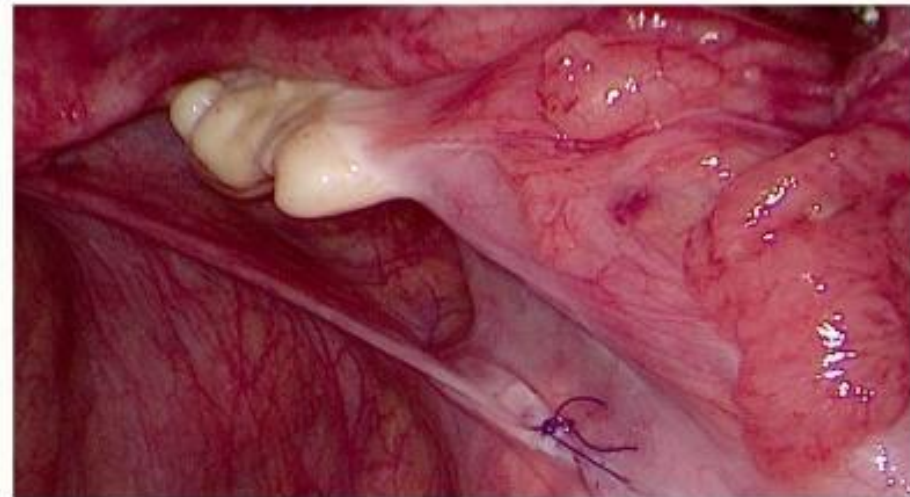
Tkanka jajnikowa ma zdolności pobudzania tworzenia unaczynienia w miejscu w którym została wszczepiona (VGEF-1...)



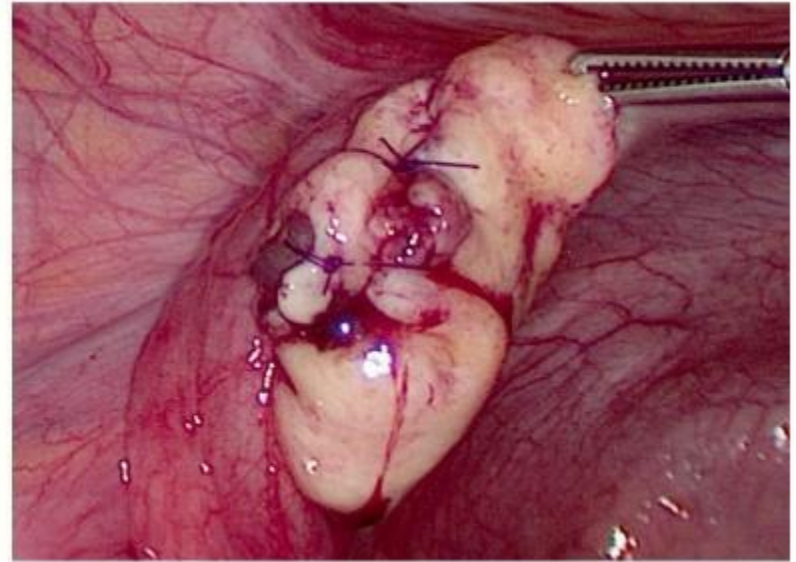
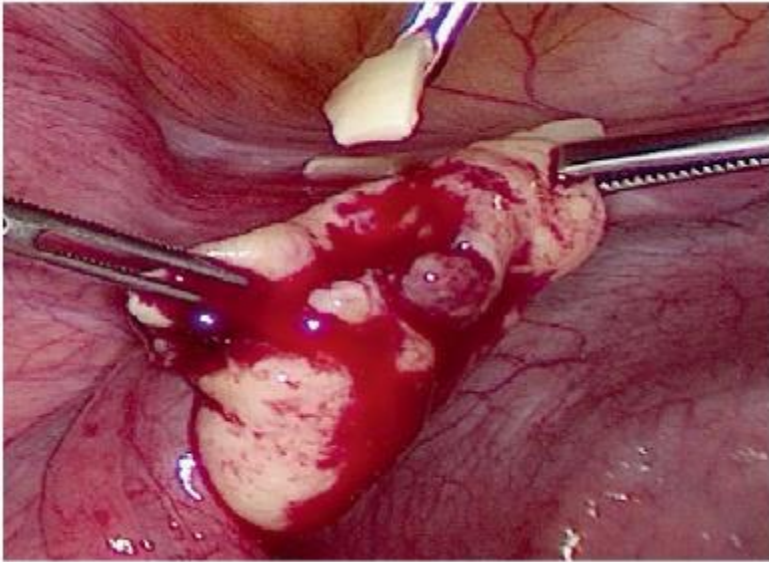
- **Ponad 60 przypadków ortotopowej transplantacji tkanki jajnikowej w Leuven**
- **30 żywych urodzeń (PR>22%,
przyczym 17 po zajściu naturalnym**
- **Przy IVF jakość oocytów i zarodków często nieoptymalna, lecz urodzono 13 dzieci**

Przeszczepienie tkanki jajnika

- rozmraża się na krótko przed przeszczepieniem
- wszczepia się zazwyczaj ortotopowo, to znaczy do ściany miednicy położonej bocznie od jajników, do jajnika lub na jego powierzchnię.
- powierzchnia korowa skierowana ku miednicy



Do jajnika



- **3,5 do 5 miesięcy trzeba poczekać na sekrecję estradiolu**
- **Przeszczep aktywny 2,5 – 4 lat**
- **Transplantację można powtarzać póki jest dostępna zamrożona tkanka jajnikowa**
- **Ryzyko wszczepienia komórek nowotworowych przy białaczkach**
- **W przyszłości można wyhodować sztuczny jajnik (na ruszcie fibrynowym)**

Ze względu na ryzyko przeniesienia
komórek nowotworowych

lepsz



Hodowla pęcherzyków

U myszy żaden problem (pierwsi Eppig i O'Brien, 1996)

(8-dniowa hodowla całych mysich jajników, enzymatyczna izolacja kompleksów CC i 8-dniowa hodowla pęcherzyków wtórnych)

Problemy z : pO_2 , temperaturą, podłożem (matrycą), substancjami odżywczymi, negatywnym wpływem AMH,

Hodowla pęcherzyków (c.d.)

Telfer et al.(2008): hodowla mechanicznie poluzowanych kawałków kory pozbawionej pod nią leżącego zrębu 6 dni



Pęcherzyki zarodkowe → preantralne po wyizolowaniu hodowane 10 dni



Pęcherzyki antralne
(normalny rozwój – 84 dni)



Dotychczas nie doniesiono o transplantacji **całego** jajnika ludzkiego z szypułą naczyniową po krioprezewacji (problemem ischemia)



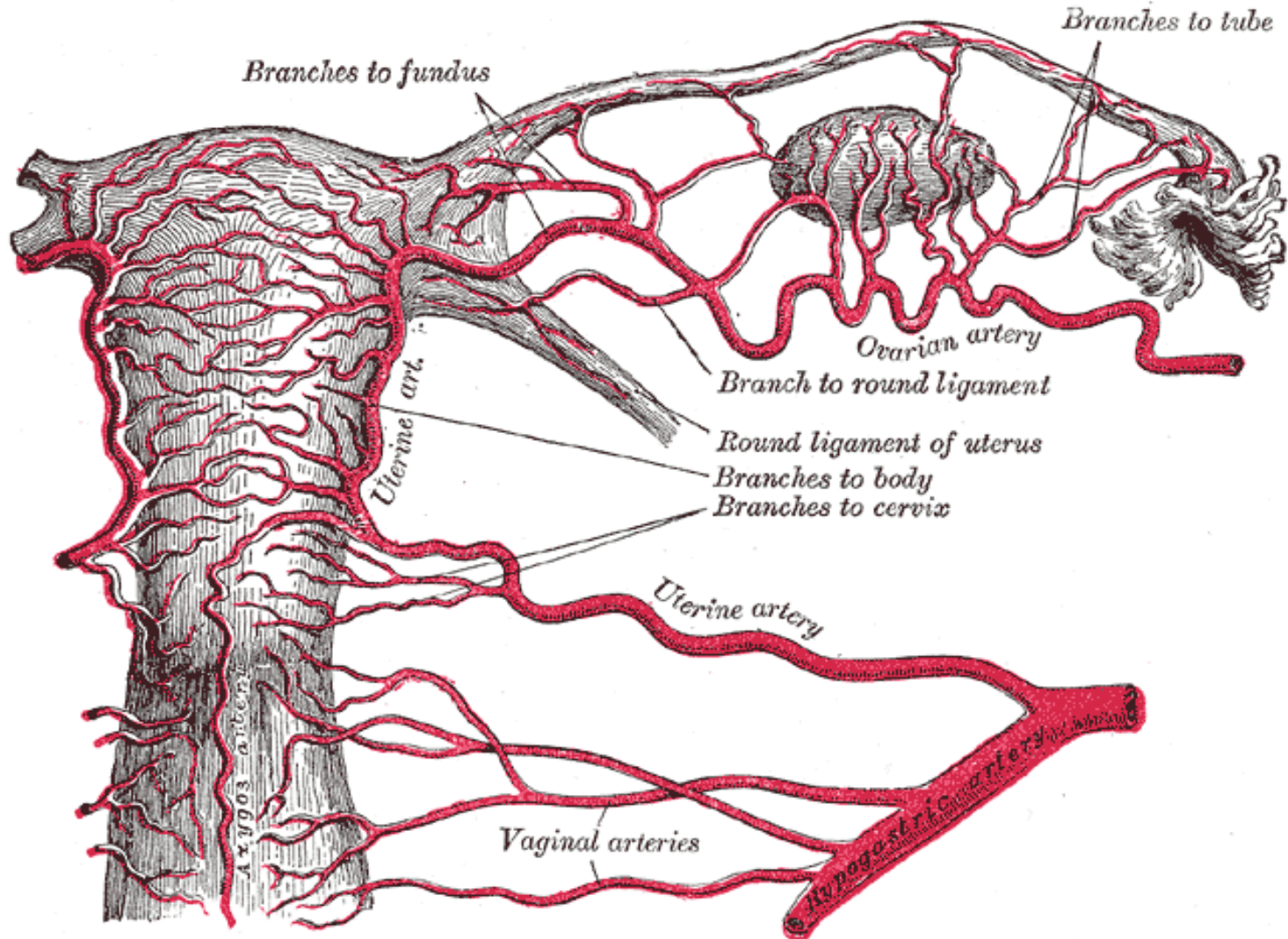
E. Isachenko et al., ESHRE Annual Meeting 2014, Munich

Transplantacja macicy:

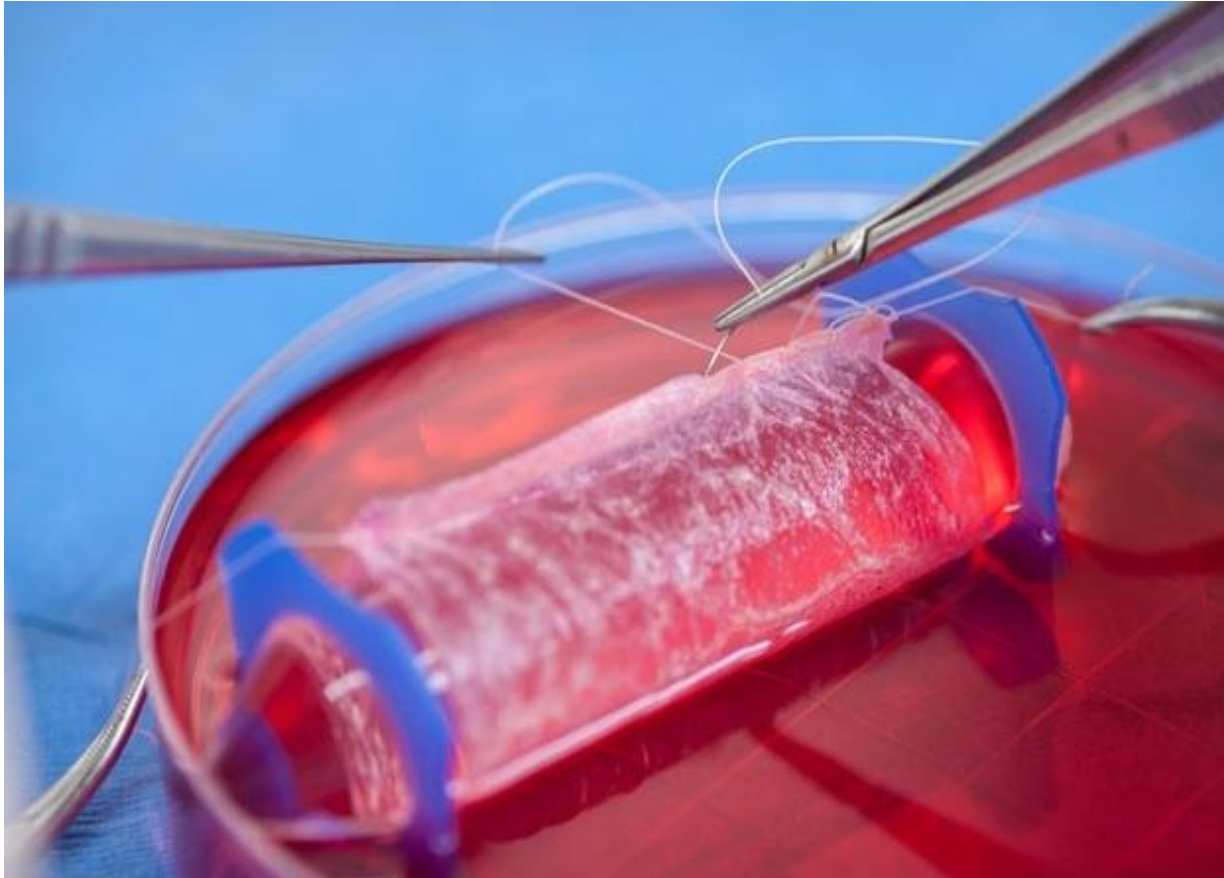
- **Przodują ośrodki szwedzkie (7 urodzonych dzieci) i tureckie (pierwsze dziecko, Derya Sert)**
- **Dawczynią macicy najczęściej matka pacjentki**
- **Operacja dawczyni – ok. 11-12 godz.**
- **Operacja biorczyni – ok. 4-6 godz. (stosowana immunosupresja)**
- **IVF (przed transplantacją)**
- **ET (po transplantacji)**

Transplantacja macicy

Największym technicznym problemem jest unaczynienie



Transplantacja pochwy



**wyhodowanej z własnych komórek na ruszcie
z biodegradowalego materiału**

Sztuczna macica



Problemy do rozwiązania:

(Carlo Bulletti i Antonio Palagiano, "Annals of the New York Academy of Sciences" , 2013)

- **Sztuczne endometrium** (pierwsze udane próby Hung-Ching Liu z Cornell University)
- **Sztuczne łożysko** (pierwsze próby na zwierzętach Juntendou University w Tokio)
- **Sztuczny płyn owodniowy** (pierwsze próby Thomas Schaffer z amerykańskiego Temple University)
-?

Nature Communications

**An extra-uterine system to physiologically support
the extreme premature lamb**

[Emily A. Partridge](#), [Marcus G. Davey](#), [Matthew A. Hornick](#),
[Patrick E. McGovern](#), [Ali Y. Mejaddam](#), [Jesse D. Vrecenak](#),
[Carmen Mesas-Burgos](#), [Aliza Olive](#), [Robert C. Caskey](#),
[Theodore R. Weiland](#), [Jiancheng Han](#), [Alexander J.
Schupper](#), [James T. Connelly](#), [Kevin C. Dysart](#), [Jack Rychik](#),
[Holly L. Hedrick](#), [William H. Peranteau](#) & [Alan W. Flake](#)

Nature Communications 8, Article number: 15112 (2017)

doi:10.1038/ncomms15112

Received: 25 April 2016 Accepted: 02 March 2017

Published online: 25 April 2017

Partridge, E. A. *et al.* An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat. Commun.* 8, 15112 doi: 10.1038/ncomms15112 (2017).

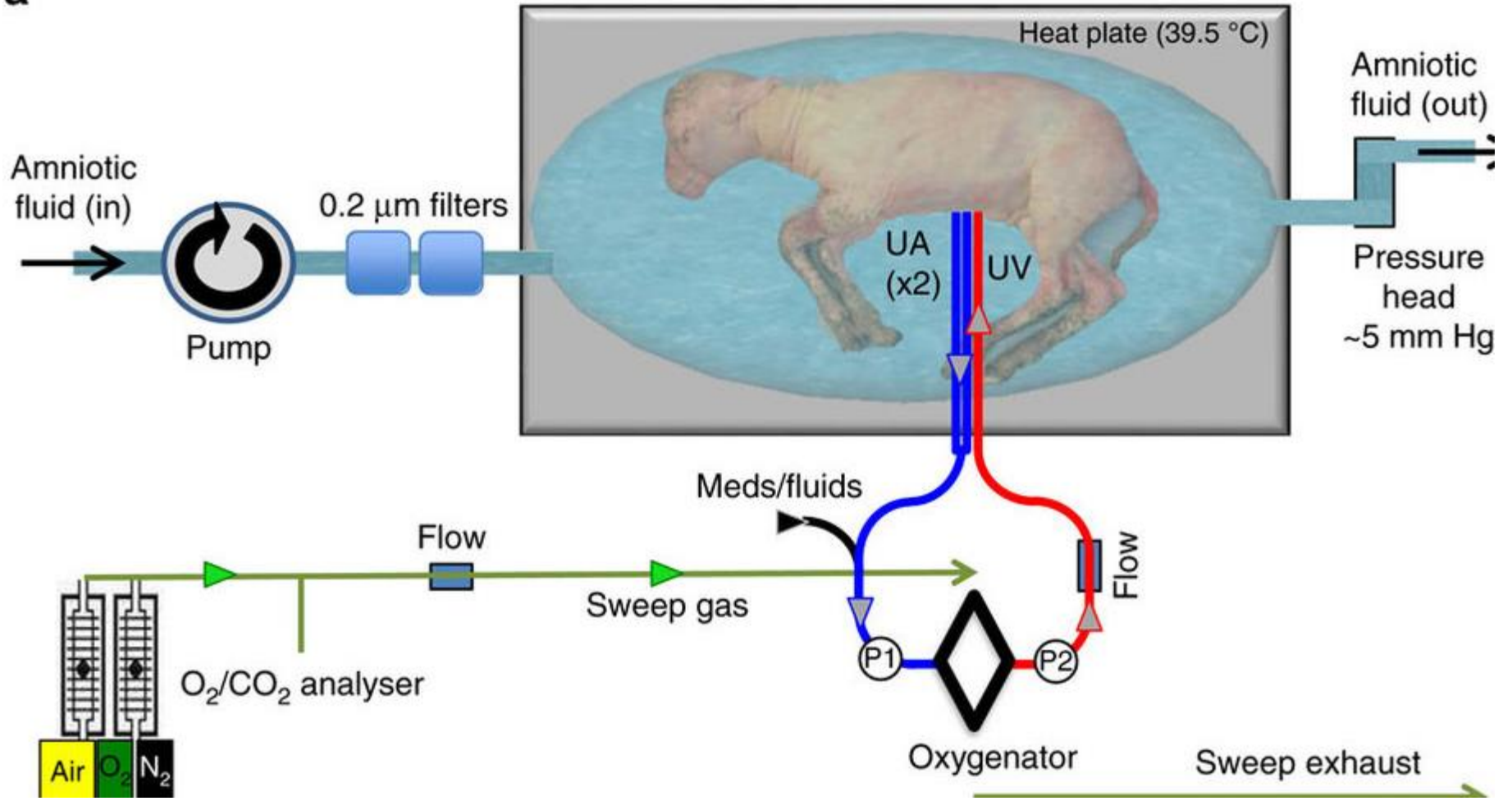
b



c



a



FertiPROTEKT Netzwerk e.V.

założona 29/30 maja 2006 roku w Heidelbergu
z inicjatywy prof. dr n. med. Michaela von Wollfa
oraz prof. dr n. przyr. Markusa Montaga

rozrosła się do ponad 100 ośrodków

Co roku odbywa się dwudniowe spotkanie robocze

Scentralizowane banki tkankowe zapewniają
standaryzowany przebieg procesów preparatyki i przechowywania
tkanek jajnika poddanych kriokonserwacji

projektem wzorcowym na skalę światową

Aspekty praktyczne – kiedy, co:

- **1. Czy wiek pacjentki umożliwia jeszcze przeprowadzenie zabiegów zachowujących płodność? Jeśli nie przekracza 40 lat (w przypadku mężczyzn nie ma ograniczenia) → punkt 2.**
- **2. Czy rokowanie w przypadku choroby jest wystarczająco dobre? Jeśli wskaźnik pięcioletnich przeżyć jest co najmniej 50% → punkt 3.**
- **3. Czy istnieje możliwość pogodzenia późniejszej ciąży z chorobą i jej leczeniem? Jeśli tak → punkt 4.**
- **4. Czy oczekiwane leczenie onkologiczne niesie ze sobą istotne ryzyko długotrwałej niepłodności? Jeśli tak → punkt 5.**
- **5. Czy przeprowadzenie zabiegów mających na celu zachowanie płodności niesie ze sobą niewielkie ryzyko? Jeśli zabiegi nie będą stanowiły zagrożenia dla stanu zdrowia, ani skuteczności leczenia onkologicznego → punkt 6.**
- **6. Czy ilość czasu pozwala na przeprowadzenie zabiegów mających na celu zachowanie płodności? Jeśli tak, tzn. od pół do dwóch tygodni do rozpoczęcia leczenia onkologicznego → punkt 7.**
- **7. Zaproponowanie których zabiegów jest najbardziej uzasadnione w danym przypadku?**

Rak piersi
≤ 40.r.ż., chęć zachowania płodności

Przeżycie 5-cioletnie
≥ ca. 50%

Przeżycie 5-cioletnie
< ca. 50%, Stadium IV

Ryzyko POI ≥ 30-50%
/lub < 40 r.ż. na czas
oczekiwanej ciąży

Ryzyko POI ≥ 30-50%
/lub < 40 r.ż. na czas
oczekiwanej ciąży

Działania
w kierunku
zachowania
płodności?
Raczej nie.

Receptory estrogenowe (+)

Receptory estrogenowe (-)

ograniczona ilość danych na temat ryzyka

Czas 1 tydz.

Czas ≥ 2 tygodnie

Czas 1 tydzień

Czas ≥ 2 tygodnie

Czas 1 tydz.

Agoniści
GnRH

Stymulacja jajników +
inh. aromatazy/GnRH_a

Kriokonserwacja
tk. jajnika/GnRH_a

Stymul. Jajników/
/GnRH_a

GnRH-a

Ryzyko przerzutów raka sutka do jajnika

- Postać sporadyczna 25%
- Postać zrazikowa 35%
- Postać przewodowa 2,6%

(u nosicielek mutacji genów BRCA-1 oraz BRCA-2, ukrytą postać raka jajnika stwierdzano u odpowiednio 6% i 2% pacjentek!)

Chłoniak Hodgkina
≤ 40.r.ż., życzenie zachowania płodności

Ryzyko POI
≥ 30 – 50%

pilne wdrożenie procedur
mających zachować płodność

Czas: 1 tydzień

Kriokonserwacja tkanki
jajnika, ew. plus GnRHα

Czas: ≥ 2 tygodnie

Stymulacja jajników,
w razie potrzeby plus GnRHα
i kriokonserwacja tkanki jajnika

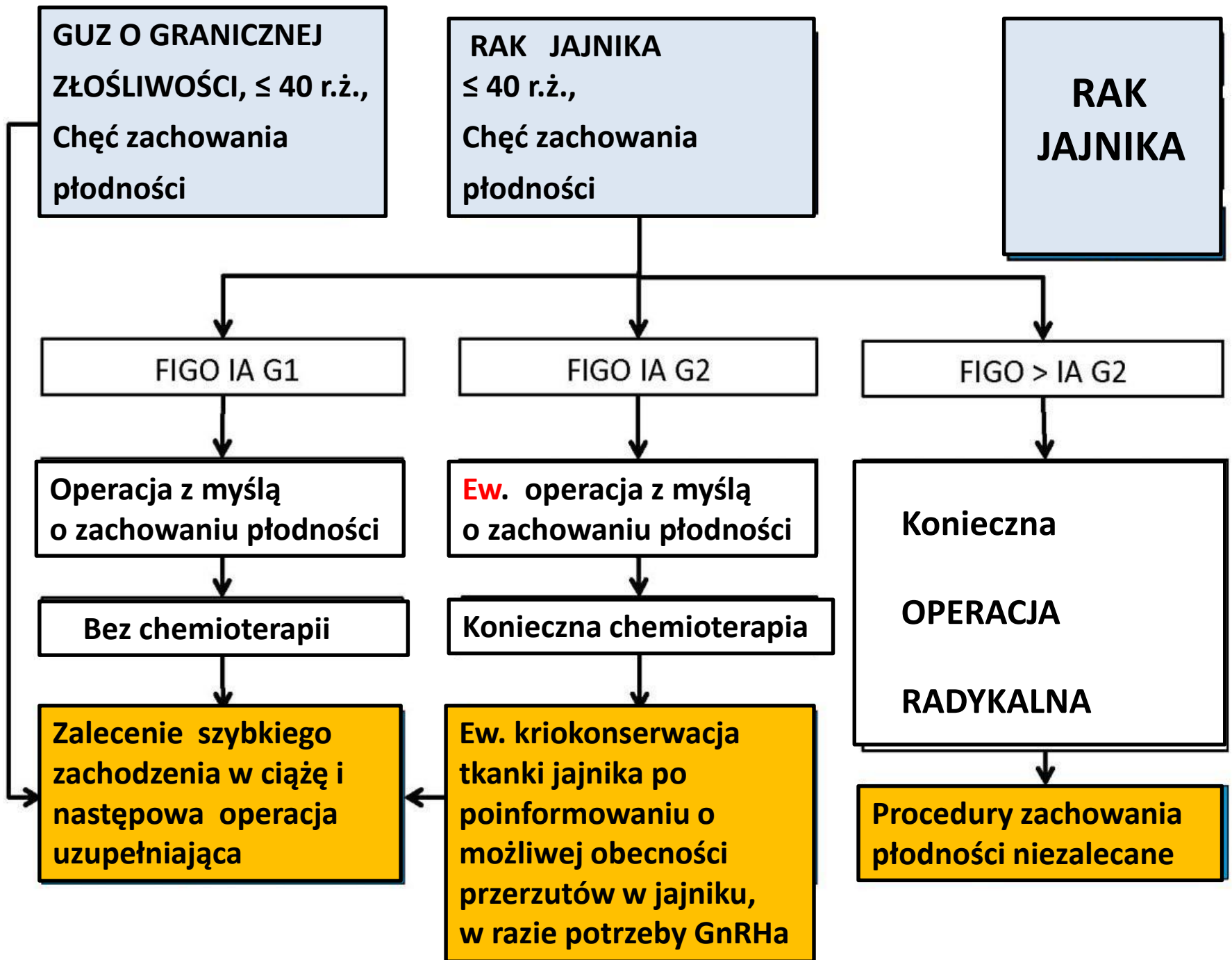
Ryzyko POI
< 30 – 50%

wybór procedur według indywidualnego
profilu ryzyka, ew. wyłącznie GnRHα

Duże ryzyko operacyjne
przy laparoskopii

Czas: 1 tydzień

w razie potrzeby GnRHα



Rak szyjki macicy

≤40 lat, pacjentka chce zachować płodność

Rak in situ; stadium IA1-IA2 wg FIGO
(IB1 (<2 cm))
(możliwa operacja oszczędzająca macicę)

powyżej 1B wg FIGO (≥ 2 cm)

Stadium
IA1-IA2
wg FIGO
z maks.
1 czynnikiem
ryzyka:
konizacja

IA2, IB1 wg FIGO
(<2 cm) pN0:(T< 2cm)
Trachelektomia z
abrazją jamy macicy
i operacją określającą
zaawansowanie raka

w razie
radio-chemioterapii

Rak gruczołowy
od stadium IB2
wg FIGO:
obustronna
adnexektomia

Radykalna
Histerektomia

Brak potrzeby
stosowania
metod
zachowania
płodności

Przy braku
kojarzonej radio-
chemioterapii:
trachelektomia

Transpozycja
jajników

Brak możliwości zachowania płodności

Transpozycja jajników

- **Krótko przed radioterapią (bo opadają)**
- **Skuteczność około 50%** (bo gorsze ukrwienie i promieniowanie ulega rozproszeniu)

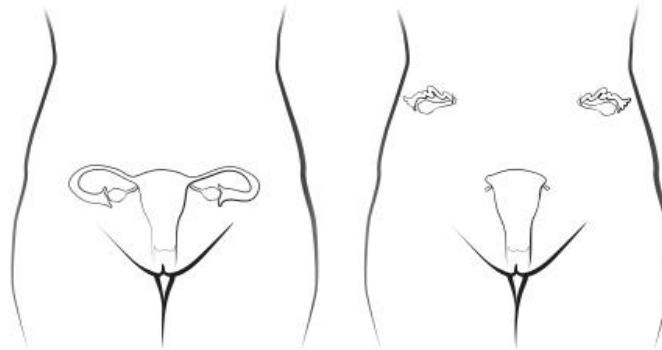
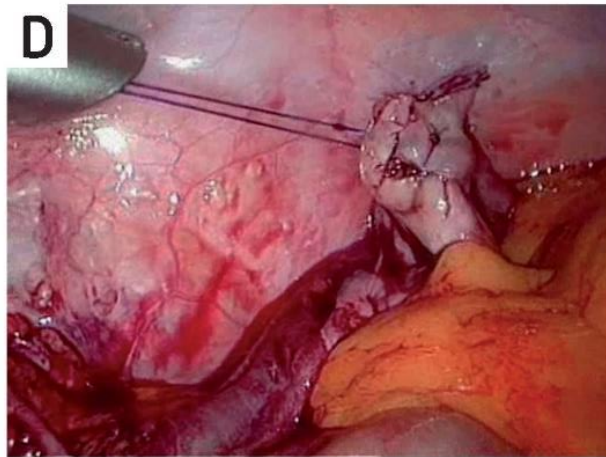
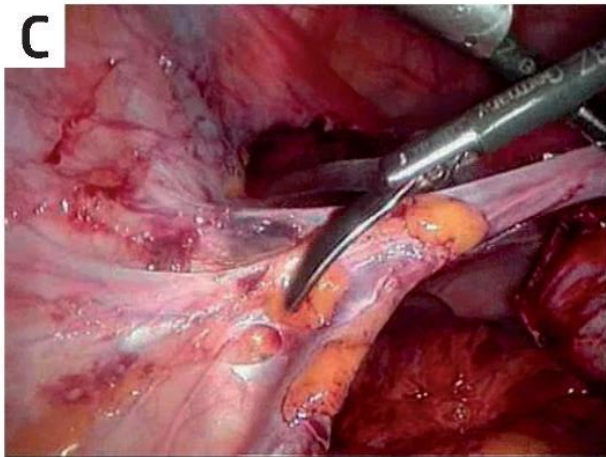
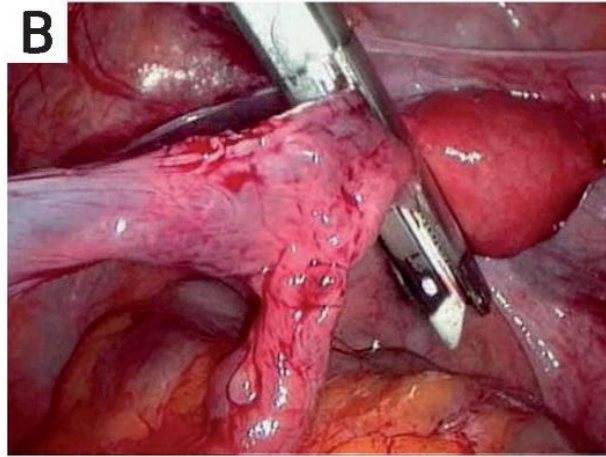
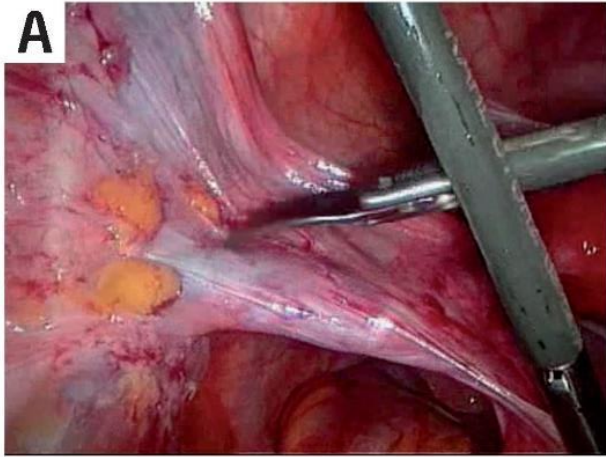


Figure 1: Ovaries location prior to transposition surgery

Figure 2: Ovaries location after transposition surgery

- **Po zakończeniu radioterapii IVFET**

(T.Tulandi, 2014)



**Laparoskopowa transpozycja
jajników z ich
przemieszczeniem
pod przeponę**

A: preparowanie przestrzeni
zaotrzewnowej w celu
uwidocznienia
moczowodów i uruchomienia
przydatków

B: odcięcie przydatków
staplerem
liniowym

C: Opracowanie lejka

D: Umocowanie przydatków
szwem

Przerzuty raka szyjki do jajników

- u kobiet z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stadium IB-IIIB wg FIGO przerzuty do jajników obserwowano jedynie u 0,4% pacjentek (IIB i IIIB wg FIGO)**
- w przypadku raka gruczołowego szyjki macicy takie zaawansowanie stwierdzano już u 8,2% kobiet**

Rak endometrium

- **rzadko rozpoznawany w wieku przedmenopauzalnym**
- **około 3-14% wszystkich przypadków przed 40 r.ż.**
- **wzrost częstości występowania rozrostu złożonego endometrium z atypią oraz raka u kobiet w wieku rozrodczym przypisuje się późniejszemu podejmowaniu decyzji o staraniu się o dziecko, nadmiernej podaży żywności oraz nadwadze**

**Rozrost endometrium
≤40 lat, pacjentka chce
zachować płodność**

**Hiperplazja
bez atypii**

**Hiperplazja
z atypią**

**MPA 10-20 mg/d.
Cyklicznie
Kontrola
(histeroskopia/
abrazja)
po 3-6 miesiącach
potem ciąża**

**MPA 100 mg/d.
lub Mirena;
Kontrola
(histeroskopia/
abrazja)
po 3 i 9 miesiącach,
potem ciąża**

**Rak endometrium
≤40 lat, pacjentka chce
zachować płodność**

**FIGO IA, G1 Receptory
progesteronowe (+)**

**FIGO IA, G1
Receptory
progesteronowe (-)
FIGO IA G2,
FIGO > IA**

**Usunięcie guza
(histeroskopia i abrazja),
terapia gestagenowa,
np. MPA 200 mg/dobę
przez 6-12 miesięcy,
histeroskopia co 3 miesiące,
szybkie zajście w ciążę**

**Guz G2 stadium IA
wg FIGO:
histerektomia,
adnexektomia
obustronna;
stadium >IA:
dodatkowo
wycięcie węzłów**

Po ciąży przy wznowie

Choroby onkologiczne wieku dziecięcego

- białaczki, chłoniaki zarodkowe lub chłoniak Burkitta, prawdopodobieństwo obecności komórek nowotworowych w gonadach jest wysokie (22, 23). Na podstawie 99 badań autopsyjnych dzieci z białaczką Kamiyama i wsp. (22) stwierdzili **obecność nacieków białaczkowych w jądrach** 49% chłopców **oraz w jajnikach** 58% dziewczynek
- również przypadki przerzutów do gonad guzów litych, takich jak nerwiaki zarodkowe, mięsaki prążkowanokomórkowe, mięsaki Ewinga i raki innych narządów.

Metody zachowania płodności u dziewcząt przed rozpoczęciem leczenia

- **Agoniści GnRH ? (zależy też od chemioterapeutyku, np. Doxorubicyna pogarsza a cyklofosfamid – działanie korzystne)**
- **Transpozycja jajników (problem ukrwienia, przecięcia jajowodów, uszkodzenie macicy po radioterapii)**
- **Stymulacja jajników i kriokonserwacja oocytów (po pokwitaniu, problem dziewictwa)**
- **Kriokonserwacja tkanki jajnika (problem ponownego wszczepienia komórek nowotworowych)**



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ