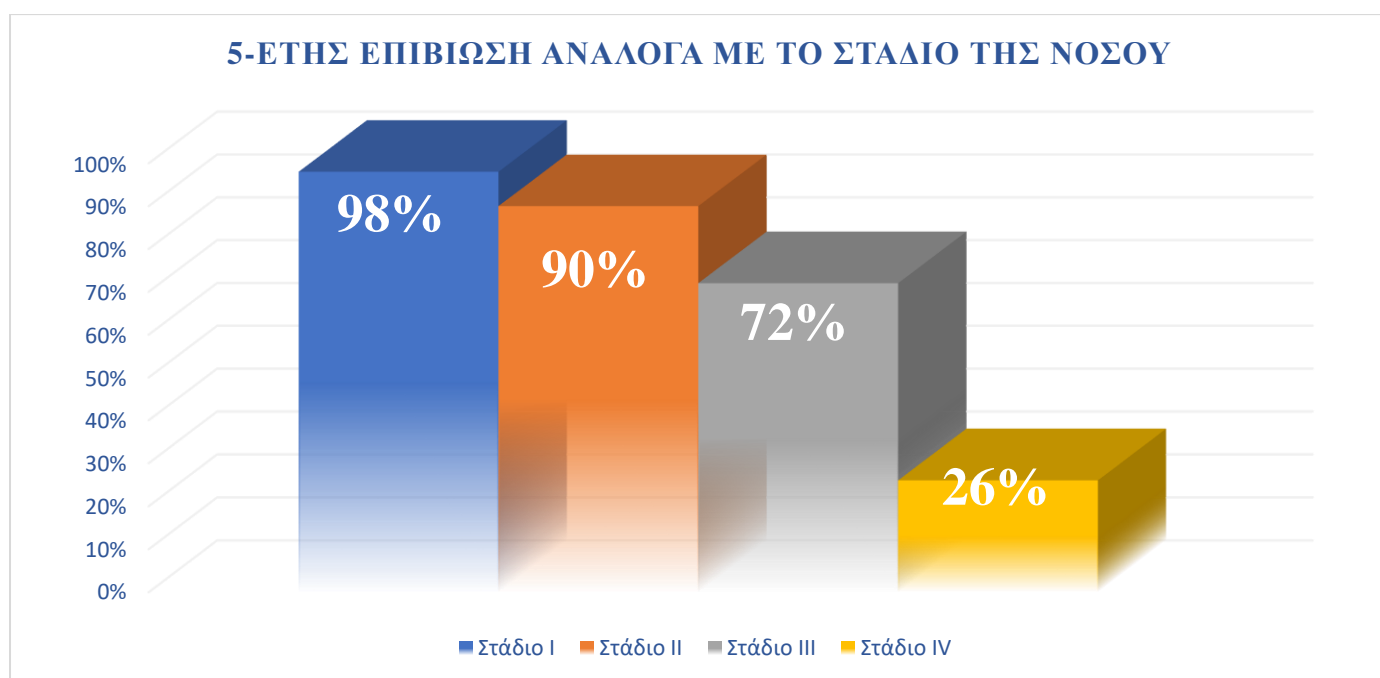


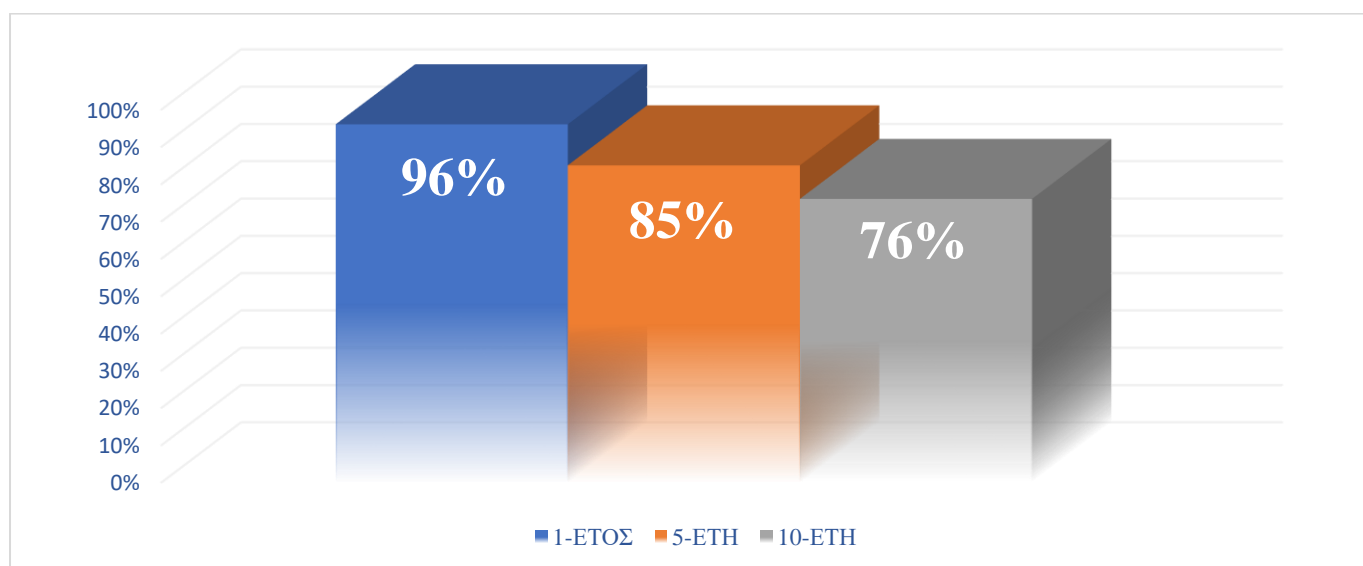
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον **πιο συχνό καρκίνο** στις γυναίκες. Μάλιστα, υπολογίζεται ότι **1 στις 8 γυναίκες** θα εμφανίσει κάποια στιγμή της ζωής της καρκίνο του μαστού με περίπου το **15%** να ανήκει στην αναπαραγωγική ηλικιακή ομάδα **κάτω των 40 ετών**. Επίσης, αποτελεί τον **πιο συχνό καρκίνο κατά την κύηση ή την λοχεία**.

Με την πρόοδο της επιστήμης αλλά και την ενημέρωση σχετικά με τον καρκίνο του μαστού, η νόσος πλέον διαγιγνώσκεται σε **πρώιμα στάδια** που καθορίζει σημαντικά την επιβίωση (Σχεδιάγραμμα 1&2).



Σχεδιάγραμμα 1. 5-ετής επιβίωση ανάλογα με το στάδιο της νόσου.



Σχεδιάγραμμα 2. Συνολική μέση επιβίωση 1-, 5- και 10-έτη μετά την διάγνωση της νόσου.

Καρκίνος του μαστού και ορμονικοί υποδοχείς

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να χαρακτηρίζεται από την **παρουσία ή την απουσία οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων** όπως και από την **υπερέκφραση ή όχι της HER2 πρωτεΐνης**. Αυτές οι πληροφορίες είναι πολύ σημαντικές γιατί συσχετίζονται με την **ανταπόκριση** του καρκίνου στις **φαρμακευτικές θεραπείες** (ορμονική και ανοσοθεραπεία) και την πιθανότητα υποτροπής. Έτσι, διακρίνεται σε:

- **Ορμονοεξαρτώμενο** όταν είναι **θετικός** στους οιστρογονικούς ή/και προγεστερονικούς ορμονικούς υποδοχείς.
- **HER2 θετικό ή HER2 αρνητικό**.
- **Τριπλά αρνητικό (ER/PR-, HER2-)** επί **απουσίας οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων** και **δεν** υπάρχει υπερέκφραση της **HER2 πρωτεΐνης**. Αυτός ο τύπος καρκίνου συνήθως είναι και ο πιο επιθετικός γιατί **δεν απαντά** σε θεραπείες που ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου συγκαταλέγονται η **κληρονομικότητα**, το περιβάλλον, η έκθεση σε ακτινοβολία, ο τρόπος ζωής (παχυσαρκία, καθιστική ζωή, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ ειδικά επί παρουσίας παχυσαρκίας, διαιτητικοί παράγοντες, στρες κλπ), το ιστορικό (π.χ παρουσία στους μαστούς αδενωμάτωσης, αλλοιώσεων με ή χωρίς ατυπία, καρκίνωμα *in situ* κλπ) και **οι ορμονικοί παράγοντες**.

Γονιδιακοί παράγοντες

Η παρουσία κληρονομούμενων γενετικών μεταλλάξεων έχει βρεθεί ότι συνήθως συσχετίζεται με:

- **ηλικίες εμφάνισης καρκίνου του μαστού κάτω από τα 45 έτη** ή ακόμα και **κάτω από τα 30 έτη**
- **αυξάνει** την πιθανότητα εμφάνισης και άλλων τύπων κακοήθειας που σχετίζονται με αυτές τις μεταλλάξεις (όπως **καρκίνου των ωοθηκών, θυρεοειδούς, ενδομητρίου, λευχαιμία, σάρκωμα** κλπ)
- αφορά τόσο γυναίκες όσο **και άντρες**.

Το **10%** των καρκίνων του μαστού οφείλονται σε αυτοσωμικές επικρατούσες μεταλλάξεις στα γονίδια **BRCA1** και **BRCA2**. Οι γυναίκες που έχουν αυτές τις μεταλλάξεις έχουν έως και **87%** πιθανότητα να εμφανίσουν **καρκίνο του μαστού** και έως και **68%** πιθανότητα εμφάνισης **καρκίνου των ωοθηκών**. Άλλες μεταλλάξεις οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού είναι μεταλλάξεις στο γονίδιο **PTEN (Cowden Syndrome)**, **p53 (Li Fraumeni)**, **ATM**, **BRIP1**, **CHEK2**, **NBN**, **PALB2** και **RAD50**.

Ορμονικοί παράγοντες

Οι ορμονικοί παράγοντες σχετίζονται με την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέσω της έκθεσης του μαστικού αδένου κυρίως στα οιστρογόνα. Αυτή η έκθεση μπορεί να είναι από τις ορμόνες

(οιστρογόνα και προγεστερόνη) που παράγει φυσιολογικά η γυναίκα (ενδογενείς ορμόνες) ή από ορμόνες οι οποίες λαμβάνονται ως φαρμακευτικά σκευάσματα (εξωγενείς ορμόνες).

- Η **πρώμη ήβη** με την **ηλικία εμμηναρχής κάτω των 12 ετών** είναι **αμφισβητούμενο** κατά πόσο μπορεί να προδιαθέσει στην εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών .
- Ο **θηλασμός** και οι **τελειόμηνες εγκυμοσύνες**, ειδικότερα όταν συμβαίνουν σε ηλικίες **κάτω των 35-40 ετών ελαττώνουν** τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιων τύπων καρκίνου του μαστού όταν δεν υπάρχει γενετική προδιάθεση. Μάλιστα, φαίνεται ότι ο αριθμός των παιδιών είναι αντιστρόφως ανάλογος του κινδύνου εμφάνισης χωρίς όμως αυτό να ισχύει για όλους τους τύπους καρκίνου του μαστού.
- Η **εγκυμοσύνη δεν** αντενδείκνυται σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού αφού υπάρχουν ενδείξεις ότι όχι μόνο **δεν** αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής αλλά αντιθέτως **δρα προστατευτικά**. Το **χρονικό** όμως διάστημα που πρέπει να περιμένει μια γυναίκα **πριν** ξεκινήσει προσπάθειες εγκυμοσύνης είναι **εξατομικευμένο** και κυμαίνεται από **6 μήνες έως και 5 χρόνια**.

Λήψη εξωγενών ορμονών

- Η χορήγηση **ορμονικής υποκατάστασης** με συνδυασμένη λήψη οιστρογόνων με προγεσταγόνα για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων **εμμηνόπαυσης** συντελεί στην **αύξηση** του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού με τρόπο **δοσοεξαρτώμενο**.
 - Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες σε γυναίκες με γενετικές μεταλλάξεις στα γονίδια **BRCA1** και **BRCA2** που έχουν υποβληθεί σε προφυλακτική εξαίρεση των σαλπίγγων-ωοθηκών η ορμονική υποκατάσταση θα πρέπει να γίνεται μέχρι την φυσιολογική ηλικία που θα γινόταν η εμμηνόπαυση.
 - Σε γυναίκες με **ιστορικό καρκίνου του μαστού ΔΕΝ** πρέπει να χορηγείται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.
- Τα δεδομένα για την λήψη **αντισυλληπτικών** είναι **αμφιλεγόμενα** κυρίως γιατί οι περισσότερες μελέτες αφορούν αντισυλληπτικά προηγούμενης γενιάς, ενώ δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για νεότερα αντισυλληπτικά. Έτσι, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα αντισυλληπτικά **αυξάνουν** τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού με κάποιες από αυτές να αναφέρουν ότι αυτή η αύξηση παρατηρείται **μετά από 15 χρόνια λήψης**, άλλες να αναφέρουν **μετά από 5 χρόνια λήψης**, ενώ άλλες συσχετίζουν την αύξηση του κινδύνου με την **ηλικία έναρξης της λήψης**. Από την άλλη υπάρχουν μελέτες που **δεν** βρήκαν **αύξηση** του κινδύνου εμφάνισης με την λήψη αντισυλληπτικών ή βρήκαν ότι αυτή η **αύξηση ήταν αντίστοιχη εκείνης της απουσίας σωματικής άσκησης**.
 - Τα **αντισυλληπτικά δεν** πρέπει να χρησιμοποιούνται από γυναίκες που έχουν **επιβιώσει από τον καρκίνο του μαστού**.
- Η λήψη **προγεσταγόνων** (π.χ ενδομητρικό σπείραμα λεβονοργεστρέλης (mirena) κλπ) **δεν** φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και θεωρείται **ασφαλής ακόμα και σε γυναίκες που έχουν επιβιώσει από καρκίνο του μαστού**.

Η απόφαση λοιπόν λήψης αντισυλληπτικών ή ορμονών ρύθμισης του κύκλου ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να γίνεται πάντα κατόπιν καθοδήγησης από τον γυναικολόγο εφόσον υπάρχουν πολλοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Εξωσωματική γονιμοποίηση και η ασφάλεια της

- Η **εξωσωματική γονιμοποίηση** παρ' όλο ότι χρησιμοποιεί φάρμακα διέγερσης των ωοθηκών με αύξηση συνήθως των επιπέδων οιστραδιόλης **ΔΕΝ** αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού όπως βρέθηκε σε μια μεγάλη μελέτη που συνέθετε όλα τα στοιχεία των μέχρι τώρα μελετών. Ειδικότερα βρέθηκε ότι:
 - **Ο μεγαλύτερος** αριθμός κύκλων εξωσωματικής **ΔΕΝ** αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
 - **Η πτωχή ανταπόκριση** στον πρώτο κύκλο (<4 ωοθυλάκια) **προφυλάσσει** από τον καρκίνο του μαστού.
 - Σε γέννηση του πρώτου παιδιού **μετά την ηλικία των 35 ετών** ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να **αυξηθεί**. Αυτό βέβαια θα μπορούσε να συσχετίζεται με αυτή καθ' αυτή την εγκυμοσύνη σε ηλικίες πάνω των 35 ετών και όχι τόσο με τα φάρμακα της εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- Σε φορείς μεταλλάξεων **BRCA1** και **BRCA2** η εξωσωματική είναι **ασφαλής**.
- **Σε γυναίκες που έχουν επιβιώσει από τον καρκίνο του μαστού η εξωσωματική είναι ασφαλής.** Υπέρ της ασφάλειας χρήσης της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες που έχουν επιβιώσει από τον καρκίνο του μαστού συνηγορεί το γεγονός ότι η διέγερση των ωοθηκών με στόχο την κρυοσυντήρηση ωαρίων ή οι κυήσεις που προέκυψαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση
 - **ΔΕΝ** αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου **και**
 - **ΔΕΝ** ελαττώνουν την προσδοκώμενη συνολική επιβίωση.

Αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και επίδραση στην γονιμότητα

Η αντιμετώπιση μπορεί να είναι **προφυλακτική** (πριν εμφανιστεί ο καρκίνος και έχει σαν στόχο την ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου) ή **θεραπευτική** (όταν έχει εμφανιστεί ο καρκίνος).

Προφυλακτική αντιμετώπιση

Η προφυλακτική αντιμετώπιση συστήνεται συνήθως σε γυναίκες που φέρουν τις **BRCA1** και **BRCA2** μεταλλάξεις. Περιλαμβάνει:

- **Αφαίρεση των ωοθηκών-σαλπίγγων** (προφυλακτική εξαρτηματεκτομή άμφω): συστήνεται σε γυναίκες μόλις έχουν ολοκληρώσει τον οικογενειακό τους προγραμματισμό πριν προλάβουν να εμφανίσουν καρκίνο. Σε περίπτωση που η γυναίκα δεν έχει κάνει παιδιά τότε η εξαρτηματεκτομή θα πρέπει να γίνει στα **35 με 40 έτη**. Η εξαρτηματεκτομή **ελαττώνει** την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού **κατά 30-50%**. Επίσης, προστατεύει από την εμφάνιση καρκίνου των

ωοθηκών. Όπως γίνεται όμως αντιληπτό συντελεί στην **πλήρη εξαφάνιση** της γυναικείας αναπαραγωγικής ικανότητας.

- **Αφαίρεση και των 2 μαστών** (προφυλακτική μαστεκτομή άμφω) πριν την εμφάνιση καρκίνου. **Ελαττώνει** την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού **κατά 90%** αλλά **ΔΕΝ** προστατεύει από την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Η μαστεκτομή δεν επιδρά άμεσα στην εμφάνιση υπογονιμότητας εφόσον **ΔΕΝ** επηρεάζει τα αποθέματα της ωοθήκης. Μπορεί όμως να ελαττώσει την γονιμότητα έμμεσα μέσω των ψυχολογικών παραγόντων, του πιθανού αυξημένου στρες και της πιθανής μείωσης της σεξουαλικής διάθεσης.
- **Μαστεκτομή του υγιούς μαστού** σε γυναίκες με καρκίνο στον ένα μαστό.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την χειρουργική αντιμετώπιση (ογκεκτομή, μαστεκτομή), την χημειοθεραπεία, την τοπική ακτινοθεραπεία, την λήψη μονοκλωνικών αντισωμάτων [trastuzumab (Herceptin)] και την χορήγηση ενδοκρινικών θεραπειών (αναστολείς της αρωματάσης, ταμοξιφένη).

Χημειοθεραπεία και υπογονιμότητα

Η χημειοθεραπεία έχει τοξική επίδραση στην ωοθήκη με αποτέλεσμα την **μείωση του ωοθηκικού αποθέματος** και την έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας και κατ' επέκταση την έκπτωση της γονιμότητας και την εμφάνιση αμηνόρροιας. Η τοξικότητα στην ωοθήκη γίνεται με 3 μηχανισμούς:

- άμεση επίδραση τοξικότητας στον ωοθηκικό ιστό,
- άμεση επίδραση σε συστατικά των κυττάρων της ωοθήκης (πχ στο DNA),
- έμμεση επίδραση μέσω της τοξικότητας στα αγγεία που αιματώνουν την ωοθήκη.

Η **έκπτωση** της ωοθηκικής λειτουργίας και κατά πόσο αυτή είναι **μόνιμη** εξαρτάται από:

- την **ηλικία** της γυναίκας
- το **ωοθηκικό απόθεμα** πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας
- την παρουσία μεταλλάξεων **BRCA**: μικρότερα αποθέματα ωοθήκης πριν την έναρξη χημειοθεραπείας και μεγαλύτερη πιθανότητα απώλειας της ωοθηκικής λειτουργίας
- τον **τύπο** της χημειοθεραπείας: η τοξικότητα στις ωοθήκες με εμφάνιση ωοθηκικής ανεπάρκειας κυμαίνεται από **20-70%** σε γυναίκες **κάτω των 40 ετών** και από **30-100%** σε γυναίκες **πάνω από 40 ετών** ανάλογα με τα χημειοθεραπευτικά σχήματα
- την **δοσολογία** της χημειοθεραπείας
- την **διάρκεια** της χημειοθεραπείας

Μετά την χημειοθεραπεία η γυναίκα πρέπει να περιμένει **τουλάχιστον 6 μήνες** για την προσπάθεια κύησης.

Ενδοκρινικές θεραπείες και υπογονιμότητα

- **Ταμοξιφένη:** Σε νέες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνήθως χορηγείται ταμοξιφένη για περίπου 5 με 10 χρόνια. Η ταμοξιφένη είναι μετατροπέας των υποδοχέων οιστρογόνων και με αυτόν τον τρόπο δεν επιτρέπει στα οιστρογόνα να διεγείρουν τα κύτταρα του μαστού. Η λήψη ταμοξιφένης αυξάνει κατά 10% την πιθανότητα πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Οι περισσότερες γυναίκες μετά από 5 με 10 χρόνια λήψης της ταμοξιφένης μπαίνουν πλέον στην εμμηνόπαυση ανεξαρτήτου ηλικίας. Επίσης, ένας έμμεσος τρόπος με την οποία συντελεί στην ελάττωση της γυναικείας αναπαραγωγής είναι ότι αποτελεί αντένδειξη εγκυμοσύνης γιατί μπορεί να προκαλέσει τερατογενέσεις στο έμβρυο.
- **Αναστολείς της αρωματάσης:** αναστέλλουν την δράση της αρωματάσης στην παραγωγή οιστρογόνων από τα ανδρογόνα με αποτέλεσμα την ελάττωση των οιστρογόνων στην κυκλοφορία. Χορηγούνται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις που μπορούν να χορηγηθούν και σε νέες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό συνήθως με GnRH ανάλογα. Οι αναστολείς της αρωματάσης δεν φαίνεται να επιδρούν στην γυναικεία γονιμότητα με μη αναστρέψιμο τρόπο.

Διατήρηση γονιμότητας

Η διατήρηση της γονιμότητας στις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού αλλά και σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού είναι πολύ σημαντική, γι' αυτό και πολλές επιστημονικές εταιρείες τόσο αναπαραγωγής όσο και κλινικής ογκολογίας συστήνουν ενημέρωση αυτών των γυναικών πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε μορφής αντιμετώπισης του καρκίνου. Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή συντελεί στην διατήρηση γονιμότητας με την:

- **Εξωσωματική γονιμοποίηση [in vitro fertilization (IVF)]**
- **Κρυοσυντήρηση ωαρίων**
- **Κρυοσυντήρηση εμβρύων**
- **Προεμφυτευτική διάγνωση [(preimplantation genetic testing (PGT)]**
- **Χορήγηση GnRH κατά την χημειοθεραπεία**
- **Δωρεά ωαρίου**
- **Παρένθετη μητέρα**

Εξωσωματική γονιμοποίηση

Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για την διέγερση των ωοθηκών σε γυναίκες με *BRCA* μεταλλάξεις ή σε γυναίκες που έχουν επιβιώσει από καρκίνο του μαστού έχουν σαν στόχο την διατήρηση της γονιμότητας **ΧΩΡΙΣ** να αυξάνεται η πιθανότητα υποτροπής της νόσου και **ΧΩΡΙΣ** να ελαττώνεται η επιβίωση της γυναίκας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με 2 στρατηγικές οι οποίες είναι εξίσου αποτελεσματικές και ασφαλείς για την γυναίκα. Η πρώτη αφορά την δυνατότητα λήψης ωοκυττάρων χωρίς αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων στο αίμα και η δεύτερη αφορά την προστασία των κυττάρων του μαστού από διέγερση λόγω

των επιπέδων οιστρογόνων στο αίμα. **Συνεπώς, τα πρωτόκολλα εξατομικεύονται με χορήγηση φαρμάκων που προασπίζουν την υγεία της γυναίκας.**

Χρονικό διάστημα που γίνεται η εξωσωματική

Το **καλύτερο χρονικό διάστημα** για να ξεκινήσει ένα πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών είναι:

- **Πριν την εξαρτηματοεκτομή** σε γυναίκες που δεν έχουν εμφανίσει καρκίνο του μαστού αλλά είναι φορείς μεταλλάξεων *BRCA*.
- **Πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας** σε γυναίκες που πάσχουν από καρκίνο του μαστού. Με αυτόν τον τρόπο προλαμβάνονται οι τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας στις ωοθήκες και **λαμβάνονται καλύτερα αποτελέσματα**. Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι κάποια γυναίκα που δεν είχε ενημερωθεί για διατήρηση της γονιμότητας της πριν την έναρξη χημειοθεραπείας ότι δεν μπορεί να κάνει εξωσωματική μετά την χημειοθεραπεία.

Συνήθως με ένα κύκλο μπορούν να ληφθούν **10 ωοκύτταρα** εκτός από τις περιπτώσεις του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού, των γυναικών που είναι φορείς κυρίως της μετάλλαξης *BRCA1* και των γυναικών που έχουν υψηλού βαθμού καρκίνο, όπου συχνά παρατηρείται πτωχότερη απάντηση των ωοθηκών. **Κάτι που θα πρέπει να τονιστεί είναι ότι η διέγερση των ωοθηκών προκειμένου να γίνει διατήρηση της γονιμότητας ΔΕΝ καθυστερεί την έναρξη χημειοθεραπείας.**

Κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύων

Η κρυοσυντήρηση των ωοκυττάρων όσο και των εμβρύων είναι μια εξαιρετικά **ασφαλής** και **αποτελεσματική** μέθοδος που προτείνεται από την **Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής** σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν την γονιμότητα τους.

Η **κρυοσυντήρηση ωοκυττάρων** πραγματοποιείται σε γυναίκες που δεν έχουν σύντροφο ενώ η **κρυοσυντήρηση εμβρύων** πραγματοποιείται σε ζευγάρια όπου η γυναίκα παρουσιάζει καρκίνο των ωοθηκών ή έχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

- Το **πλεονέκτημα** της **κρυοσυντήρησης ωοκυττάρων** είναι ότι τα ωάρια ανήκουν αποκλειστικά στην γυναίκα χωρίς τον περιορισμό συντρόφου. Κατά την κρυοσυντήρηση όμως των εμβρύων, τα έμβρυα ανήκουν στο ζευγάρι και υπάρχει ο περιορισμός του συντρόφου.
- Το **μειονέκτημα** όμως της **κρυοσυντήρησης ωοκυττάρων** είναι ότι είναι άγνωστη η ικανότητα γονιμοποίησης τους οπότε ουσιαστικά δεν μπορεί να προσδιοριστεί ο αριθμός των εμβρύων που μπορούν να ληφθούν. Αυτός ο περιορισμός ΔΕΝ υπάρχει κατά την κατάψυξη εμβρύων.

Υπάρχουν 2 τρόποι κρυοσυντήρησης η **αργή ψύξη** και η **υαλοποίηση**. Η **αργή ψύξη** όμως έχει **χειρότερα αποτελέσματα από την υαλοποίηση** όσων αφορά τα **ποσοστά κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών**. Τα αποτελέσματα μάλιστα της **υαλοποίησης** στα **ποσοστά κύησης και γεννήσεων ζώντων νεογνών** δεν είναι

μόνο καλύτερα της αργής ψύξης αλλά **εφάμιλλα** εκείνων που προκύπτουν από μη κρυοσυντηρημένα (φρέσκα) ωοκύτταρα ή έμβρυα. Αυτός είναι ο λόγος που στο **Γέννημα** χρησιμοποιείται **ΜΟΝΟ η υαλοποίηση ως μέθοδος κρυοσυντήρησης**.

Συνεπώς η κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύων με την μέθοδο της υαλοποίησης είναι **ασφαλής** γιατί:

- **ΔΕΝ** καταστρέφονται τα ωάρια ή τα έμβρυα
- **Διατηρεί** τα ωοκύτταρα ή τα έμβρυα αναλλοίωτα για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Έχει **υψηλά** ποσοστά γονιμοποίησης
- Έχει **υψηλά** ποσοστά κηύσεων
- Έχει **υψηλά ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών (έως και 61% σε ηλικίες κάτω των 35 ετών)**
- Τα ποσοστά γεννήσεων είναι αντίστοιχα με εκείνα των υγιών γυναικών
- Έχει μικρότερη πιθανότητα αποβολής
- **ΔΕΝ** αυξάνει τις χρωμοσωμιακές ανωμαλίες στο έμβρυο
- **ΔΕΝ** αυξάνει τις ανωμαλίες ανάπτυξης στο έμβρυο
- **ΔΕΝ** αυξάνει τις γενετικές ανωμαλίες στο έμβρυο
- Έχει μικρότερη πιθανότητα γέννησης πρόωρων νεογνών
- Έχει μικρότερη πιθανότητα γέννησης νεογνών με χαμηλό βάρος
- **Δεν** αυξάνει την πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στην μονάδα νεογνών
- **Δεν** αυξάνει την πιθανότητα νεογνικής θνησιμότητας
- **ΔΕΝ** υπάρχει κίνδυνος μεταφοράς καρκινικών κυττάρων
- Έχει μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών
- **Δυνατότητα προεμφυτευτικής διάγνωσης και επιλογής του εμβρύου που δεν φέρει μεταλλάξεις**

Προεμφυτευτική διάγνωση [(preimplantation genetic testing (PGT))]

Η προεμφυτευτική διάγνωση είναι μια μέθοδος που ελέγχει τα γονίδια του εμβρύου. Με αυτόν τον τρόπο δίνει την δυνατότητα στους γονείς που **ΔΕΝ** επιθυμούν να μεταφερθούν οι μεταλλάξεις στο μωρό που πρόκειται να γεννηθεί να επιλέξουν προς εμβρυομεταφορά το έμβρυο που δεν θα τις φέρει.

Η διαδικασία της προεμφυτευτικής διάγνωσης δεν αλλάζει τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών ή την διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης και κρυοσυντήρησης. Στις περιπτώσεις όπου η γυναίκα έχει κρατήσει ωάρια, η διαδικασία περιλαμβάνει απόψυξη των ωαρίων, γονιμοποίηση, γονιδιακή εξέταση των εμβρύων και εμβρυομεταφορά του υγιούς εμβρύου. Στις περιπτώσεις όπου έχουν κρυοσυντηρηθεί έμβρυα τότε η προεμφυτευτική διάγνωση γίνεται μετά την απόψυξη των εμβρύων και πριν την έμβρυο μεταφορά.

Η διαδικασία της προεμφυτευτικής αναζήτησης των **BBCA** μεταλλάξεων είναι **ασφαλής** για το έμβρυο και την μητέρα εφόσον έχει βρεθεί ότι:

- **ΔΕΝ** ελαττώνει την πιθανότητα εγκυμοσύνης

- ΔΕΝ ελαττώνει την πιθανότητα γεννήσεως ζώντων νεογνών
- ΔΕΝ αυξάνει την πιθανότητα γενετικών ανωμαλιών
- ΔΕΝ επηρεάζει το βάρος γέννησης των νεογνών
- ΔΕΝ αυξάνει τα περιγεννητικά προβλήματα
- ΔΕΝ αυξάνει τις μαιευτικές επιπλοκές
- ΔΕΝ επηρεάζει την σωματική ανάπτυξη του παιδιού
- ΔΕΝ επηρεάζει την νευροανάπτυξη του παιδιού
- ΔΕΝ επηρεάζει την μαθησιακή ανάπτυξη του παιδιού

Χορήγηση GnRH ανάλογων κατά την χημειοθεραπεία

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες η χορήγηση των GnRH ανάλογων **προτείνεται** σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που **δεν μπορούν** να χρησιμοποιήσουν άλλες μεθόδους διατήρησης γονιμότητας. ΔΕΝ πρέπει όμως να προτείνεται ως **μονοθεραπεία** διατήρησης γονιμότητας, γιατί είναι αμφιλεγόμενο κατά πόσο τελικά μπορεί να προστατευτεί η ωοθήκη από την τοξικότητα της χημειοθεραπείας. Όταν αποφασίζετε να χορηγηθούν πρέπει να χορηγούνται μία εβδομάδα πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας και καθ' όλη την διάρκεια αυτής.

Η θεωρία πίσω από την χρήση των GnRH ανάλογων είναι ότι ελαττώνουν την λειτουργικότητα της ωοθήκης, βάζοντας την σε μια τεχνική εμμηνόπαυση, γεγονός που θα μπορούσε να την προστατέψει από την τοξική επίδραση της χημειοθεραπείας, να αυξήσει τις πιθανότητες επαναφοράς της λειτουργικότητας της και τις πιθανότητες εμφάνισης περιόδου. Η εμφάνιση όμως της περιόδου δεν αποτελεί δείκτη της βλάβης που έχει προκαλέσει η τοξικότητα της χημειοθεραπείας. Αυτό επιβεβαιώνεται από στοιχεία μελετών που έχουν δείξει ότι τελικά δεν αυξάνεται σημαντικά η επαναφορά της ωοθηκικής λειτουργίας, ούτε βελτιώνονται οι παράμετροι των ωοθηκικών αποθεμάτων. Ακόμα όμως και σε περιπτώσεις αυτόματης ωορρηξίας μετά την χημειοθεραπεία τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα αφού άλλες μελέτες υποστηρίζουν βελτίωση των ποσοστών εγκυμοσύνης και άλλες ότι δεν υπάρχει βελτίωση.

Δωρεά ωάρια

Μπορεί να γίνει σε γυναίκες που δεν έχουν κάνει κρυοσυντήρηση ωαρίων πριν την αντιμετώπιση του καρκίνου και δεν έχουν ωοθηκικά αποθέματα μετά την αντικαρκινική θεραπεία με συνέπεια να μην μπορεί να προκύψει εγκυμοσύνη με τα δικά τους ωάρια.

Παρένθετη μητέρα

Αν και σπάνια χρειάζεται μπορεί να πραγματοποιηθεί σε γυναίκες που έχουν διατηρήσει κατεψυγμένα ωάρια αλλά δεν μπορούν για κάποιο λόγο να κυοφορήσουν τα παιδιά τους.

Δυνατότητες διατήρησης γονιμότητας που βρίσκονται υπό διερεύνηση

Υπάρχουν κάποιες επιπλέον δυνατότητες διατήρησης γονιμότητας οι οποίες αν και είναι **ασφαλείς**, προς το παρόν **ΔΕΝ** έχουν αντίστοιχη **αποτελεσματικότητα** σε σύγκριση με τους πιο πάνω τρόπους και είναι υπό διερεύνηση η αύξηση της αποτελεσματικότητάς τους. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν όμως σε **επιλεγμένες περιπτώσεις** όπου δεν υπάρχει χρόνος να γίνουν οι πιο πάνω τρόποι διατήρησης της γονιμότητας **ή** εφόσον **το προτιμάει η γυναίκα**.

- ***Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού***

Η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού περιλαμβάνει την αφαίρεση τμήματος ή ολόκληρης της ωοθήκης και κατάψυξη αυτού/ης με την μέθοδο της υαλοποίησης. Αφού αντιμετωπιστεί ο καρκίνος τότε ο ωοθηκικός ιστός αποψύχεται, ελέγχεται για την λειτουργικότητα του και την πιθανή παρουσία κακοήθειας. Εν συνεχεία, τοποθετείται στο σώμα της γυναίκας είτε στην φυσιολογική ανατομική θέση είτε σε διαφορετική. Προς το παρόν υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με αυτή την μέθοδο η οποία εξακολουθεί να θεωρείται υπό διερεύνηση. Συγκεκριμένα σε παγκόσμιο επίπεδο έχουν αναφερθεί περίπου 130 γεννήσεις ζώντων νεογνών μετά από κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού. Το δε ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών είναι 57%. Η Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας προτείνει ότι η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος διατήρησης γονιμότητας **σε παιδιά πριν την εφηβεία, σε γυναίκες που δεν επιθυμούν διέγερση των ωοθηκών ή δεν υπάρχει χρόνος για να γίνει η διέγερση των ωοθηκών ή σε συνδυασμό με κάποια άλλη μέθοδο διατήρησης γονιμότητας**. **ΔΕΝ** προτείνεται όμως σε γυναίκες άνω των 40 ετών ή σε γυναίκες με πτωχή ωοθηκική λειτουργία ή σε φορείς μεταλλάξεων *BRCA*.

- ***Ωρίμανση ανώριμων ωοκυττάρων στο εργαστήριο [(in vitro maturation (IVM))]***

Η ωρίμανση ανώριμων ωοκυττάρων θα μπορούσε να είναι ιδανική σε γυναίκες με καρκίνο ή φορείς μεταλλάξεων γιατί η ωοληψία μπορεί να γίνει μέσα σε 24 με 48 ώρες από την έναρξη λήψης των φαρμάκων. Κάποια όμως πρώτα αποτελέσματα σε υγιείς γυναίκες δείχνουν ότι η **IVM υπολείπεται κατά πολύ της IVF** σε κλινική αποτελεσματικότητα. Συγκεκριμένα, η εμβρυομεταφορά φρέσκων εμβρύων μετά από IVM έχει ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών με μεγάλη διακύμανση ανάμεσα στο 10% και το 50%. Τα ποσοστά αυτά ελαττώνονται κατά πολύ όταν γίνεται κρυοσυντήρηση.

Σε παγκόσμιο επίπεδο έχουν αναφερθεί λιγότερες από 10 γεννήσεις ζώντων νεογνών από γυναίκες με οποιαδήποτε είδους καρκίνο. Σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού τα ποσοστά επιτυχίας της **IVM** ακόμα **δεν** έχουν προσδιοριστεί. Επειδή όμως αναμένεται στις περισσότερες περιπτώσεις να χρειαστεί κρυοσυντήρηση προς το παρόν θα είναι χαμηλά και σίγουρα πολύ χαμηλότερα αυτών της **IVF**.

Βιβλιογραφία

1. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/survival#heading-Zero> (accessed at 06.05.2020)
2. Lopresti M, Rizack T, Dizon DS. Sexuality, fertility and pregnancy following breast cancer treatment. *Gland Surg* 2018;7:404-10
3. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:651-72
4. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-setti PE, Codacci-Pisanelli G, Patrizio P. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:8042-59
5. Liaw YY, Loong FS, Tan S, et al. A retrospective study on breast cancer presentation, risk factors, and protective factors in patients with a positive family history of breast cancer. *Breast J* 2020;26:469-73
6. Lippi G, Mattiuzzi C, Montagnana M. BRCA population screening for predicting breast cancer: for or against? *Ann Transl Med* 2017;13:275
7. Milne RL, Antoniou AC. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for *BRCA1* και *BRCA2*. *Them Rev* 2016;23:T69-84
8. Marsden J. British Menopause Society consensus statement: The risks and benefits of HRT before and after a breast cancer diagnosis. *Post Reprod Health* 2019;25:33-7
9. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol oncol* 2019;153:192-200
10. Ji LW, Jing CX, Zhuang SL, Pan WC, Hu XP. Effect of age at first use of oral contraceptives on breast cancer risk. *Medicine* 2019;98:36(e15719)
11. Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:297-307
12. Van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB. Ovarian stimulation for In Vitro Fertilization and Long-Term Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2016;316:300-12
13. Zhang X, Niu J, Che T, Zhu Y, Zhang H, Qu J. Fertility preservation in BRCA mutation carriers- efficacy and safety issues: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;18:11
14. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001
15. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. *Hum Reprod Open* 2019;2019:hoz039
16. Munoz E, Domingo J, De Castro G, Lorenzo I, et al. Ovarian stimulation for oocyte vitrification does not modify disease-free survival and overall survival rates in patients with early breast cancer. *Reprod Biomed Online* 2019;39:860-7

17. Durrani S, Heena H. Controversies Regarding Ovarian Suppression and Infertility in Early Stage Breast Cancer. *Cancer Manag Res* 2020;12:813-7
18. Lopresti M, Rizack T, Dizon DS. Sexuality, fertility and pregnancy following breast cancer treatment. *Gland Surg* 2018;7:404-10
19. Guenther V, Alkatout I, Junkers W, Bauerschlag D, Maass N, von Otte S. Fertility Preservation in Female Patients with Breast Cancer - a Current Overview. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017;77:1088-94
20. Schuurman TN, Witteveen PO, van der Wall E, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:17-25
21. Poggio F, Lambertini M, Bighin C, et al. Potential Mechanisms of Ovarian Protection with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Breast Cancer Patients: A Review. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019;13:1179558119864584
22. Pinelli s, Basile S. Fertility Preservation: Current and Future Perspectives for Oncologic Patients at Risk for Iatrogenic Premature Ovarian Insufficiency. *Biomed Res Int* 2018;2018:6465903
23. Ferreiro E, de Uralde BL, Abreu R, Garcia-Velasco JA, Munoz E. Aromatase Inhibitors for Ovarian Stimulation in Patients with Breast Cancer. *Curr Drug Targets* 2020 doi:10.2174/1389450121666200220124607
24. Balayla J, Tulandi T, Buckett W, et al. Outcomes of ovarian stimulation and fertility preservation in breast cancer patients with different hormonal receptor profiles. *J Assist Reprod Genet* 2020 doi:10.1007/s10815-020-01730-9
25. Volodarsky-Perel A, Cai E, Tulandi T, Son WY, Suarthana E, Buckett W. Influence of stage and grade of breast cancer on fertility preservation outcome in reproductive aged women. *Reprod Biomed Online* 2020;40:215-22
26. Porcu E, Cillo GM, Cipriani L, et al. Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility outcomes in young women with breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2019 doi:10.1007/s10815-019-01658-9
27. Kitano A, Shimizu C, Yamauchi H, Akitani F, Shiota K, Miyoshi Y, Ohde S. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialists. *ESMO* 2019;4:e000459
28. Von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the *FertiPROTEKT* network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:257-67
29. Meirow S, Raanani H, Maman E. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014;102:488-95
30. Silvestris E, Dellino M, Cafforio P, Paradiso AV, Crmio G, D'Oronzo S. Breast cancer: an update on treatment-related infertility. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:647-57

31. Ferraro E, Trapani D, Marucci E, Curigliano G. Evaluating triptorelin as a treatment option for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:1809-18
32. Daum H, Peretz T, Laufer N. BRCA mutations and reproduction. *Fertil Steril* 2018;109:33-8
33. Heijligers M, van Montfoort A, Meijer-Hoogeveen M, et al. Perinatal follow-up of children born after preimplantation genetic diagnosis between 1995 and 2014. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1995-2002
34. Natsuaki MN, Dimler LM. Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systemic review. *World J Pediatr* 2018;14:555-69
35. Fesahat F, Montazeri F, Hoseini SM. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020 doi:10.1016/j.jogoh.2020.101723
36. Amorim CA, Leonel ECR, Afifi Y, Coomarasamy S, Fishel S. Cryostorage and retransplantation of ovarian tissue as an infertility treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:89-102
37. Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, et al. Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:213-21
38. Son WY, Henderson S, Cohen Y, Dahan M, Buckett W. Immature Oocyte for Fertility Preservation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019
39. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation -ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017;32:1802-11