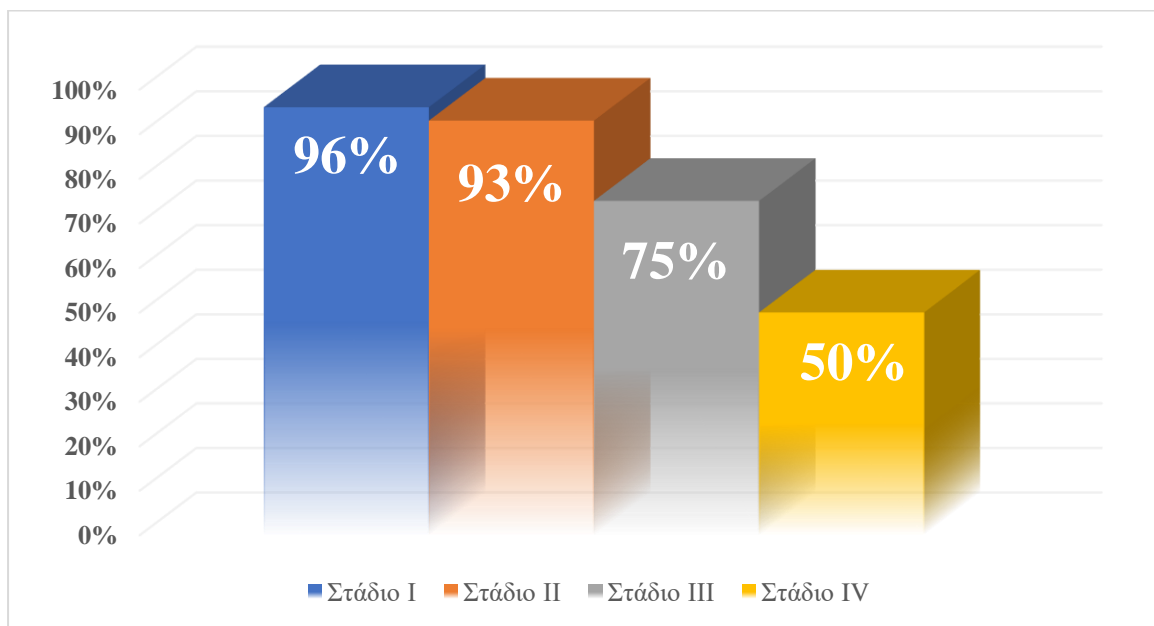
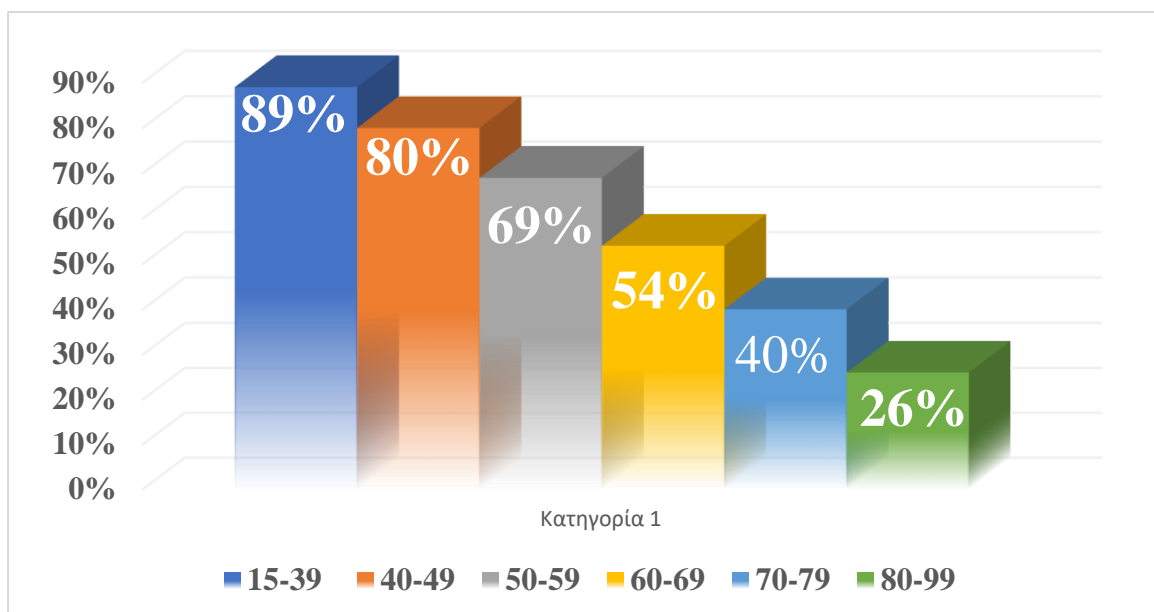


## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο **τρίτος** κατά σειρά εμφάνισης καρκίνος στις γυναίκες. Περίπου **500.000** νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο σε παγκόσμιο επίπεδο, με το **40%** να αφορά νέες γυναίκες **κάτω των 45 ετών**. Οι πιο συχνοί ιστολογικοί τύποι καρκίνου του τραχήλου είναι **εκ πλακώδους επιθηλίου** (69% των περιπτώσεων) και το **αδενοκαρκίνωμα** (25% των περιπτώσεων). Η επιβίωση των ασθενών εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, το τύπο του καρκίνου και την ηλικία της γυναίκας (Σχεδιάγραμμα 1 &2).



Σχεδιάγραμμα 1. Επιβίωση 1-χρόνου μετά την διάγνωση της νόσου ανάλογα με το στάδιο της νόσου.



Σχεδιάγραμμα 2. 5-ετής συνολική επιβίωση ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας.

## Προδιαθεσικοί παράγοντες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Ο ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων [human papillomavirus (**HPV**)] καταλαμβάνει κύριο ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου και ανιχνεύεται στο **99.7% των περιπτώσεων**. Έτσι, οι περισσότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Πίνακας 1) συσχετίζονται με **αυξημένο κίνδυνο HPV λοίμωξης** και **χαμηλό ανοσοποιητικό σύστημα**.

Πίνακας 1. Προδιαθεσικοί παράγοντες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>έναρξη σεξουαλικών επαφών σε ηλικία &lt;21 ετών</i> (αυξάνει τον κίνδυνο κατά 1.5 με 2 φορές το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>ηλικία πρώτου τοκετού &lt;20 ετών</i></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>πολυτοκία</i> (3 ή περισσότερες τελειόμηνες κυήσεις)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>λήψη αντισυλληπτικών</i> (λήψη πάνω από 5 έτη αυξάνει κατά 2 περίπου φορές τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>ιστορικό σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων</i> (π.χ χλαμύδια, έρπης γεννητικών οργάνων)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>ιστορικό πλακώδους νεοπλασίας ή καρκίνου κόλπου ή αιδοίου</i></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>ανοσοκαταστολή</i> [π.χ human immunodeficiency virus infection (HIV)]</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο</i></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>κάπνισμα</i></li></ul>

## HPV και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Από μόνη της η HPV λοίμωξη ΔΕΝ σημαίνει **παρουσία καρκίνου**. Ουσιαστικά **τέσσερα στάδια** μεσολαβούν μέχρι την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας:



Οι τύποι HPV διακρίνονται σε **χαμηλού** και **υψηλού** κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου.

➤ **Υψηλού κινδύνου τύποι: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82**

➤ **Χαμηλού κινδύνου τύποι: 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81**

Οι πιο συχνοί τύποι που συσχετίζονται με καρκίνο εκ πλακώδους επιθηλίου ή με αδenoκαρκίνωμα ή και με τους 2 τύπους καρκίνου είναι:

✓ **Ο τύπος 16:** ανευρίσκεται στο **59%** των περιπτώσεων **εκ πλακώδους επιθηλίου** και στο **36%** των περιπτώσεων **αδenoκαρκινώματος**

✓ **Ο τύπος 18:** ανευρίσκεται στο **13%** των περιπτώσεων **εκ πλακώδους επιθηλίου** και στο **37%** των περιπτώσεων **αδenoκαρκινώματος**

✓ **Ο τύπος 45:** ανευρίσκεται στο **4%** των περιπτώσεων **εκ πλακώδους επιθηλίου** και στο **5%** των περιπτώσεων **αδenoκαρκινώματος**

✓ **Ο τύπος 33:** ανευρίσκεται στο **5%** των περιπτώσεων **εκ πλακώδους επιθηλίου** και στο **2%** των περιπτώσεων **αδenoκαρκινώματος**

✓ **Ο τύπος 58:** ανευρίσκεται στο **5%** των περιπτώσεων **εκ πλακώδους επιθηλίου**

✓ **Ο τύπος 31:** ανευρίσκεται στο **2%** των περιπτώσεων **αδenoκαρκινώματος**

## Πρόληψη

Το πιο σημαντικό κομμάτι στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αποτελεί η **ελάττωση** των προδιαθεσικών παραγόντων του καρκίνου με **κλειδί τον εμβολιασμό** ενάντια στους HPV τύπους και **το τεστ-παπ**. Το **εννεαδύναμο** εμβόλιο συντελεί στην **ανοσία** του οργανισμού έναντι των πιο συχνών τύπων HPV (**16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58**) που προκαλούν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και των τύπων HPV που προκαλούν τα οξυτενή κονδυλώματα (**6, 11**).

**Ο εμβολιασμός ενάντια στον HPV προστατεύει επίσης από:**

✓ την **υποτροπή** του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

✓ τον **καρκίνο του κόλπου και αιδοίου**

✓ τον **καρκίνο του πρωκτού**

- Το εμβόλιο χορηγείται σε σχήμα 2 ή 3 δόσεων σε κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9 έως 14 ετών και σε σχήμα 3 δόσεων σε γυναίκες και άνδρες ηλικίας 15 ετών και άνω. Για το σχήμα των 2 δόσεων, η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται 5 έως 13 μήνες μετά την πρώτη δόση. Για το σχήμα 3 δόσεων, η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται περίπου 2 μήνες μετά την πρώτη και η τρίτη δόση 4 μήνες μετά την δεύτερη δόση.

## **Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και η ασφάλεια της**

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή **ΔΕΝ** συσχετίζεται με την **εμφάνιση** ή την **υποτροπή** του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μάλιστα, υπάρχουν κάποια δεδομένα που δείχνουν ότι υπάρχει **ελαττωμένη πιθανότητα** εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε **υποβοηθούμενη αναπαραγωγή**. Αυτό δεν φαίνεται να οφείλεται στην λήψη των φαρμάκων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά στο γεγονός ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή υποβάλλονται και σε πιο συχνό γυναικολογικό έλεγχο.

## **Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και υπογονιμότητα**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνει την χειρουργική αντιμετώπιση, την χημειοθεραπεία ή/και την ακτινοθεραπεία.

### **➤ Χειρουργική αντιμετώπιση**

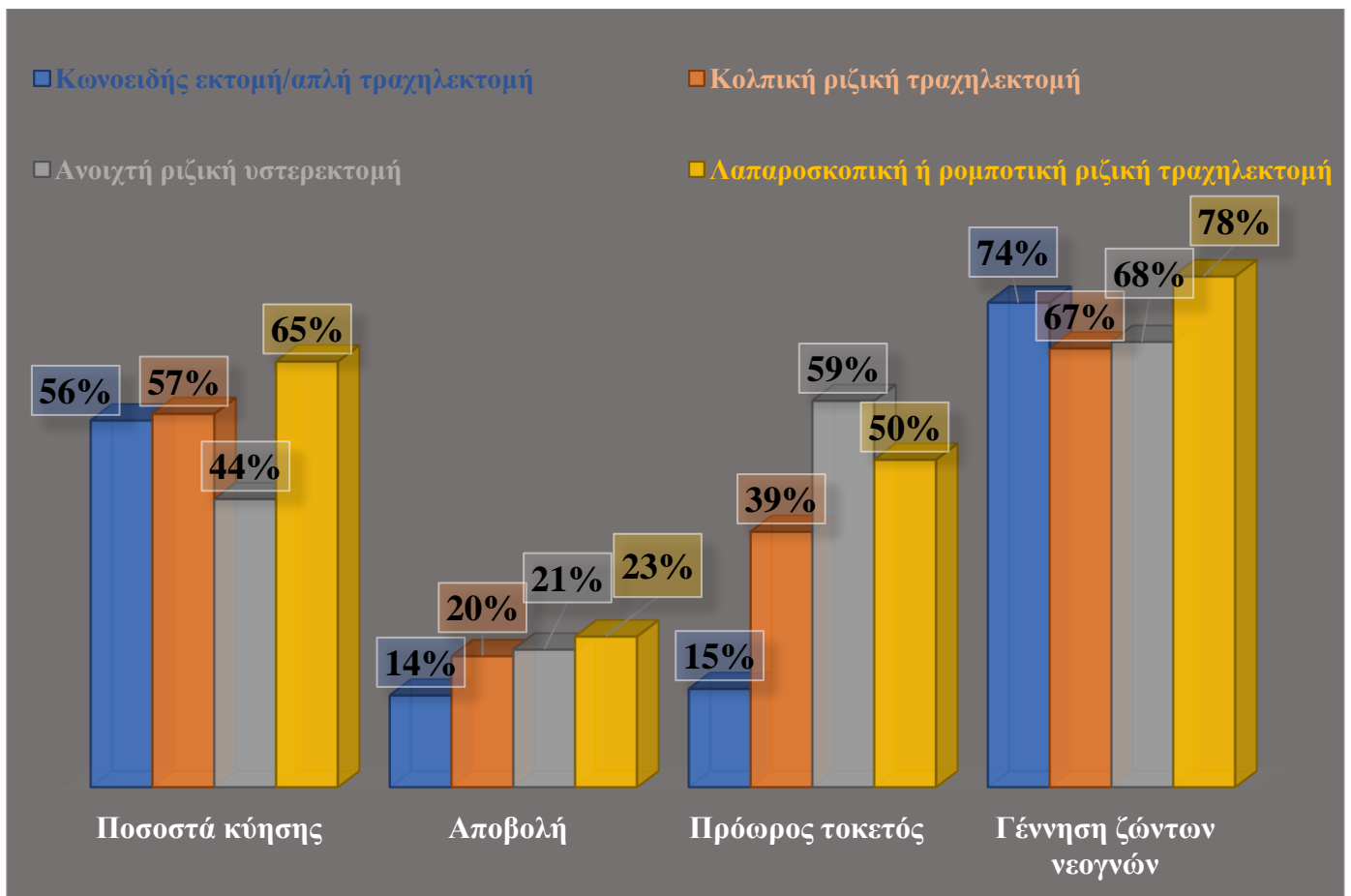
Η χειρουργική αντιμετώπιση ανάλογα με το **στάδιο** και τον **ιστολογικό χαρακτήρα** της νόσου, την **ηλικία** της γυναίκας και την **επιθυμία** της γυναίκας για διατήρηση της γονιμότητας της περιλαμβάνει την **κωνοειδή εκτομή** τμήματος του τραχήλου της μήτρας ή την **απλή τραχηλεκτομή** ή την **ριζική τραχηλεκτομή** ή την **ριζική υστερεκτομή** (με ή χωρίς την αφαίρεση των ωοθηκών-σαλπίγγων).

Η κωνοειδής εκτομή, η απλή τραχηλεκτομή και η ριζική τραχηλεκτομή διατηρούν την **δυνατότητα της γυναίκας για εγκυμοσύνη και συνεπώς συμβάλουν στην διατήρηση της γονιμότητας της**. Μπορούν όμως να εμφανιστούν **επιπλοκές** (Πίνακας 2) που τελικά να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα ή σε μαιευτικά προβλήματα (σχεδιάγραμμα 4).

Στην ριζική υστερεκτομή **ΔΕΝ** διατηρείται η μήτρα οπότε η γυναίκα **ΔΕΝ** μπορεί να **κυοφορήσει το παιδί της**. Στις περιπτώσεις όμως όπου διατηρούνται οι ωοθήκες με την βοήθεια της **υποβοηθούμενης αναπαραγωγής** και με την **διαδικασία της παρένθετης μητέρας** μπορεί να διατηρήσει την δυνατότητα της να γίνει **μητέρα**.

**Πίνακας 2. Επιπλοκές μετά την κωνοειδή εκτομή και την ριζική τραχηλεκτομή που μπορούν να συντελέσουν στην εμφάνιση υπογονιμότητας.**

<b>Χειρουργική επέμβαση</b>	<b>Επιπλοκές</b>
<b>Κωνοειδής εκτομή ή Απλή τραχηλεκτομή</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• στένωση του τραχηλικού καναλιού</li><li>• ελάττωση τραχηλικής βλέννας</li></ul>
<b>Ριζική τραχηλεκτομή</b>	
<b>Διακολπική προσέγγιση</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• στένωση του τραχηλικού καναλιού</li><li>• σημαντική ελάττωση του μήκους του τραχήλου</li><li>• ελάττωση τραχηλικής βλέννας</li><li>• συμφύσεις στην κοιλότητα της μήτρας (Asherman)</li></ul>
<b>Διακοιλιακή προσέγγιση (ανοιχτά ή λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• στένωση του τραχηλικού καναλιού</li><li>• σημαντική ελάττωση του μήκους του τραχήλου</li><li>• ελάττωση τραχηλικής βλέννας</li><li>• συμφύσεις στην κοιλότητα της μήτρας (Asherman)</li><li>• συμφύσεις στην κοιλιά με συνέπεια απώλεια της σαλπινγικής λειτουργικότητας</li></ul>



**Σχεδιάγραμμα 4.** Ποσοστά πρόωρου τοκετού και γέννησης ζώντων νεογνών σε εγκύους που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική αντιμετώπιση διατήρησης γονιμότητας λόγω καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

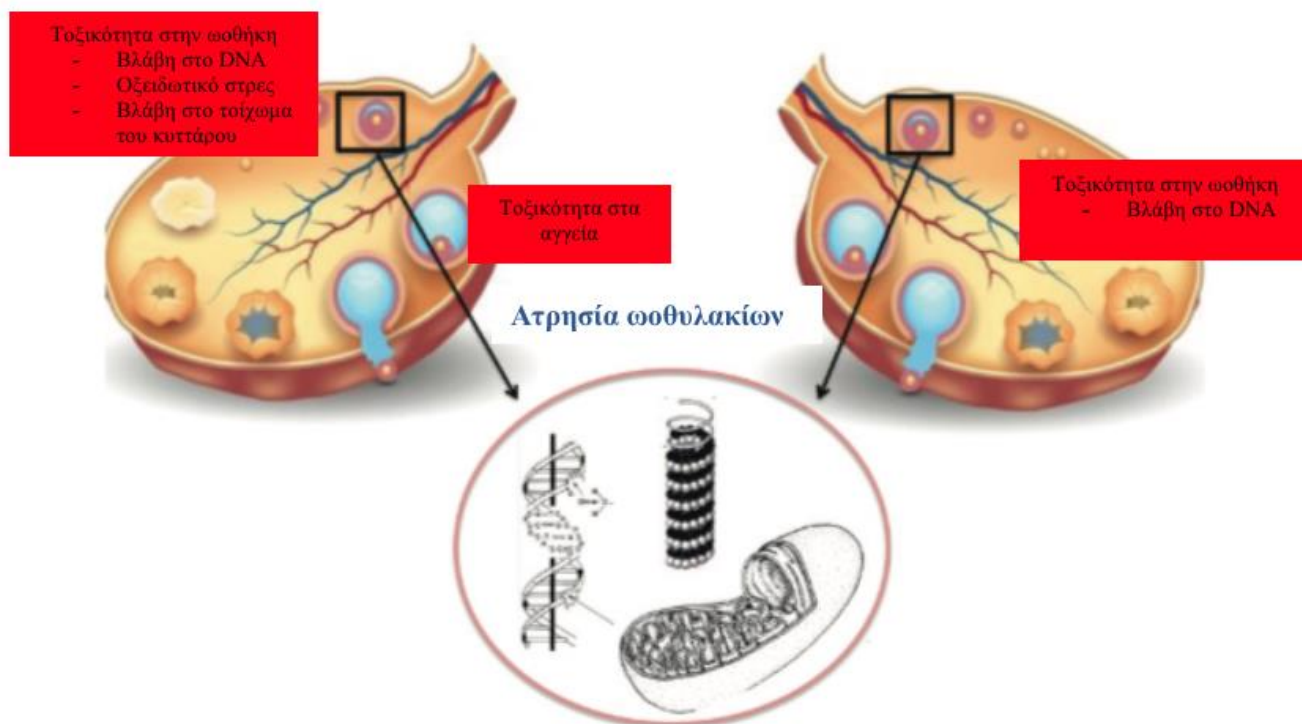
### Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε **επιλεγμένες περιπτώσεις** πριν την χειρουργική αντιμετώπιση με **στόχο την ελάττωση του καρκινικού όγκου**, την επίτευξη ενός **λιγότερου ριζικού χειρουργείου** και την **διατήρηση** της γυναικείας **γονιμότητας**. Συνήθως όμως χορηγείται σε προχωρημένα στάδια όπου η διατήρηση γονιμότητας ΔΕΝ μπορεί να επιτευχθεί ή μπορεί να επιτευχθεί μέσω της παρένθετης μητέρας.

Η χημειοθεραπεία επιδρά **αρνητικά** στην ωοθήκη προκαλώντας **μείωση του ωοθηκικού αποθέματος** και **έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας** με κατά συνέπεια **έκπτωση στην γονιμότητα** και εμφάνιση **αμηνόρροιας** που μπορεί να μην είναι αντιστρεπτή. Ο μηχανισμός επίδρασης της χημειοθεραπείας στην ωοθήκη απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

## Επίδραση χημειοθεραπείας

## Επίδραση ακτινοθεραπείας



Εικόνα 1. Συνοπτική απεικόνιση της επίδρασης της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας στην ωοθήκη που τελικά συντελεί στην εμφάνιση πρόωρης εμμηνόπαυσης. (Εικόνα από το άρθρο De Felice et al. Ecancermedicalscience 2018)

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
- 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 χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται.
- την **δοσολογία** της χημειοθεραπείας
- την **διάρκεια** της χημειοθεραπείας

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

## Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία (κολπικά ή/και κοιλιακά) συνήθως χρησιμοποιείται σε προχωρημένα στάδια αντί της χειρουργικής αντιμετώπισης και σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία. Μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί και μετά την χειρουργική αντιμετώπιση όταν τα χειρουργικά όρια ΔΕΝ είναι ελεύθερα καρκινικών κυττάρων ή υπάρχει διήθηση καρκίνου στα παραμήτρια. Η ακτινοθεραπεία επιδρά **αρνητικά** με άμεσο τρόπο τόσο στις ωοθήκες όσο και στην μήτρα.

Ο μηχανισμός δράσης της ιονίζουσας ακτινοβολίας στις **ωοθήκες** απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

- Η βλάβη στην ωοθήκη και η ωοθηκική ανεπάρκεια εμφανίζεται αμέσως μετά την ακτινοβολία.
- Η εμφάνιση της ωοθηκικής ανεπάρκειας εξαρτάται από την **ηλικία** της γυναίκας και από το εξατομικευμένο **ωοθηκικό απόθεμα** κάθε γυναίκας.
  - Το επίπεδο της ιονίζουσας ακτινοβολίας που μπορεί να οδηγήσει σε ωοθηκική ανεπάρκεια ανάλογα με την ηλικία:
    - κατά την γέννηση το όριο είναι στα 20.3 Gy
    - στα 30 έτη το όριο είναι στα 14.3 Gy
    - στα 40 έτη το όριο είναι στα 6 Gy

Η ιονίζουσα ακτινοβολία στην **μήτρα** συντελεί στην δημιουργία ίνωσης, βλάβη στα αγγεία της μήτρας και τραυματισμό του ενδομητρίου. Έτσι, η ιονίζουσα ακτινοβολία στην μήτρα συσχετίζεται με:

- *υπογονιμότητα*
- *αυτόματη αποβολή*
- *πρόωρο τοκετό*
- *χαμηλό βάρος γέννησης νεογνών*
- *διαταραχές στην προσκόλληση του πλακούντα στο ενδομήτριο*

## **ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Οι τρόποι διατήρησης της γονιμότητας συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό και περιλαμβάνουν τα κάτωθι:

### ✓ **Χειρουργείο διατήρησης γονιμότητας**

### ✓ **Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή**

- *Σπερματέγχυση*
- *Εξωσωματική γονιμοποίηση [in vitro fertilization (IVF)]*
- *Κρυοσυντήρηση ωαρίων*
- *Κρυοσυντήρηση εμβρύων*

### ✓ **Χορήγηση GnRH ανάλογων κατά την χημειοθεραπεία**

#### • **Χειρουργείο διατήρησης γονιμότητας**

Όπως προαναφέρθηκε η χειρουργική αντιμετώπιση αν και διατηρεί σε ένα σημαντικό ποσοστό την ικανότητα της γυναίκας για κύηση (σχεδιάγραμμα 4), μπορεί να εμφανίσει επιπλοκές οι οποίες ελαττώνουν την πιθανότητα αυτόματης σύλληψης.

✓ Έως και το **61%** των γυναικών θα χρειαστεί **υποβοηθούμενη αναπαραγωγή**.



- **Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή**

Η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αυξάνει κατά πολύ τις πιθανότητες κύησης σε γυναίκες που δεν μπορούν να επιτύχουν αυτόματη σύλληψη μετά από χειρουργική αντιμετώπιση διατήρησης γονιμότητας καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

✓ Τα **ποσοστά επιτυχίας** της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική αντιμετώπιση διατήρησης γονιμότητας για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κυμαίνονται από **30% έως και 80%**.

- **Σπερματέγχυση**

Η απλή σπερματέγχυση μπορεί να βοηθήσει στις περιπτώσεις όπου μπορεί να υπάρχει σημαντική ελάττωση ή/και στένωση του τραχηλικού καναλιού και ελαττωμένη έκκριση βλέννης. Στις γυναίκες όμως που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με τις γυναίκες που **δεν** έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στον τράχηλο η σπερματέγχυση όπως και η εμβρυομεταφορά (σε περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης) **ΔΕΝ** είναι απλή διαδικασία και απαιτείται **μεγάλη εμπειρία** από τον γυναικολόγο. Στο **ΓΕΝΝΗΜΑ** όλο το ιατρικό προσωπικό με επικεφαλή τον κ. Μαντούδη είναι εξαιρετικά **έμπειρο**.

- Η σπερματέγχυση **ΔΕΝ** πρέπει να γίνει νωρίτερα από τους **3 μήνες** μετά από **κωνοειδή εκτομή** ή **6 με 12** μήνες μετά από **τραχηλεκτομή**.

- **Εξωσωματική γονιμοποίηση**

Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για την διέγερση των ωοθηκών σε γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας **ΔΕΝ** αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής της νόσου και **ΔΕΝ** επηρεάζουν την επιβίωση της γυναίκας.

### *Χρονικό διάστημα που γίνεται η εξωσωματική*

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

- **ΚΑΝΕΝΑΣ** περιορισμός όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι **μόνο χειρουργική**. Η προσπάθεια όμως **κύησης** θα πρέπει να γίνει **3 μήνες** μετά από **κωνοειδή εκτομή** ή **6 με 12 μήνες** μετά την **τραχηλεκτομή**.
- **Πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας** προλαμβάνοντας τις τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας στην ωοθήκη **λαμβάνοντας έτσι 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. Θα πρέπει όμως να περιμένει **τουλάχιστον 6 μήνες** μετά το τέλος της χημειοθεραπείας για να ξεκινήσει την διέγερση 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.
- **Πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας** προλαμβάνοντας τις καταστροφικές επιδράσεις της ιονίζουσας ακτινοβολίας στις ωοθήκες.

### **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 των ωοκυττάρων συνήθως γίνεται σε γυναίκες που δεν έχουν σύντροφο, ενώ η κρυοσυντήρηση των εμβρύων σε ζευγάρια.

- 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** όσον αφορά τα **ποσοστά κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών**. Τα αποτελέσματα μάλιστα της **υαλοποίησης** στα **ποσοστά κυήσεων 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** ειδικότερα με την μέθοδο **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 κυήσεων
- Έχει **υψηλά ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών**
- 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**

### 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.

### **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**.

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

Η ωρίμανση ανώριμων ωοκυττάρων θα μπορούσε να είναι ιδανική 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 και **δεν** έχουν προσδιοριστεί ακόμα τα ποσοστά επιτυχίας. Επειδή όμως αναμένεται στις περισσότερες περιπτώσεις να χρειαστεί κρυοσυντήρηση προς το παρόν θα είναι χαμηλά και σίγουρα πολύ χαμηλότερα αυτών της **IVF**.

- ***Κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού***

Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία η κρυοσυντήρηση ωοθηκικού ιστού μπορεί να βοηθήσει στην διατήρηση της γονιμότητας της. 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*.

- ***Μετάθεση των ωοθηκών***

Μετάθεση των ωοθηκών είναι η χειρουργική αλλαγή της ανατομικής θέσης των ωοθηκών. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία, ώστε οι ωοθήκες να τοποθετηθούν σε σημείο που δεν πρόκειται να ακτινοβοληθεί και να προστατευτούν από την βλαπτική επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας. Υπάρχουν όμως 2 σημαντικά μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου:

- κινδύνος ελαττωμένης αιμάτωσης της ωθήκης λόγω αλλαγής της ανατομικής της θέσης με συνέπεια την έκπτωση της ωθηκικής λειτουργίας,
- σε περιπτώσεις που μπορεί να χρειαστεί εξωσωματική γονιμοποίηση δεν θα μπορεί να γίνει ωλήψια.

## Βιβλιογραφία

1. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol* 2016;3:9
2. Gordon C, Carmichael JC, Tewari KS. Oncofertility in the setting of advanced cervical cancer- A case report. *Gynecol Oncol Rep* 2018;24:27-9
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7
4. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/survival#heading-Zero> (accessed at 30.04.2020)
5. <https://www.cancer.net/cancer-types/cervical-cancer/risk-factors> (accessed at 30.04.2020)
6. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger disparity in the United States. *Cancer* 2017;123:1044
7. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;119:1108
8. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public\\_el.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_el.pdf) (accessed at 30.04.2020)
9. Bartels HC, Postle J, Rogers AC, Brennan D. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020 doi: 10.1136/ijgc-2020-001197
10. 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 of fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:8042-59
11. [https://www.esgo.org/media/2015/12/ESGO\\_Cervical-Cancer\\_A6.pdf](https://www.esgo.org/media/2015/12/ESGO_Cervical-Cancer_A6.pdf) (accessed at 03.05.2020)
12. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, Garcia-Velasco JA. Assisted reproductive techniques after gynaecological cancers. *Hum Reprod Update* 2016;281-305
13. Tirlapur A, Willmott F, Lloyd P, Brockbank E, Jeyarajah A, Rao K. The management of pregnancy after trachelectomy for early cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2017;19:299-305
14. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2016;106:1195-211
15. Egashira K, Hiasa K, Yokota N, et al. Infertility after abdominal trachelectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:1358-64
16. De Felice F, Marchetti C, Di Pinto A, et al. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedicalscience* 2018;12:798
17. 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

18. 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
19. 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
20. Son WY, Henderson S, Cohen Y, Dahan M, Buckett W. Immature Oocyte for Fertility Preservation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019
21. 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
22. 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
23. 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