

**Збереження та відновлення
гормональної та репродуктивної
функції у жінок зі злоякісними
пухлинами.**

**І.Судома Я.Гончарова
НАДІЯ**

Іноді вам здається, що батьківство та материнство не мають ваги для хворих на рак. Вони або вмруть, або будуть радіти, що вижили. Але насправді це далеко не так.



The Goldbergers (from left): Lauren, Jay, Michael Burgess, Esther and Marisa



Breast cancer survivor Paulette Carter received chemotherapy while pregnant with daughter Emma, 7. Photo by Jamie Bates.

Після ... Я живу так, що мої діти ростуть з батьком, а не здогадуються лише, що він десь є

Я вчу доньку жити, а не відбувати дні

Принаймні 1 з 250 дорослих - "childhood cancer survivor" (Blatt J, 1999)

90% з них (в залежності від типу захворювання) стають "long-term survivors" (Jeruss JS, Woodruff TK, 2009)

- **Успіхи ранньої діагностики та лікування (оперативна, хіміо- та радіотерапія)**
- **АЛЕ! ТОКСИЧНІСТЬ ДЛЯ ЯЄЧНИКІВ**
- **НЕМОЖЛИВІСТЬ НОРМАЛЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЖИТТЯ**

- Ризик передчасного виснаження яєчників після поліхіміотерапії досягає 53 - 89%
- Загальний ризик залежить від віку пацієнтів, протоколу лікування, типу злоякісного процесу (Meirow and Nugent, 2001).

Table I. Cytotoxic agents according to the degree of gonadotoxicity

High risk	Intermediate risk	Low/no risk
Cyclophosphamide	Doxorubicin	Methotrexate
Busulfan	Cisplatin	Bleomycin
Melphalan	Carboplatin	5-Fluorouracil
Chlorambucil		Actinomycin-D
Dacarbazine		Mercaptopurine
Procarbazine		Vincristine
Ifosfamide		Donnez J et al, 2006
Thiotepa		
Nitrogen mustard		

Аменорея виникає після поліхіміотерапії (СМФ)

- в 40% у жінок до 40 років
- в 76% у тих , кому більше 40 років (Vines et al., 1996).

Відновлення функції яєчників також є вікозалежним процесом.

- В 39-55% випадків серед жінок до 40 років
- 0-11% серед жінок старше 40 років

Перелік захворювань

Table II. Indications for ovarian tissue cryopreservation in case of malignant and non-malignant diseases

Malignant	Non-malignant
Extrapelvic diseases	Uni/bilateral oophorectomy
Bone cancer (osteosarcoma—Ewing's sarcoma)	Benign ovarian tumours
Breast cancer	Severe and recurrent endometriosis
Melanoma	BRCA-1 or BRCA-2 mutation carriers
Neuroblastoma	
Bowel malignancy	
Pelvic diseases	Risk of premature menopause
Non-gynaecological malignancy	Turner's syndrome
Pelvic sarcoma	Family history
Rhabdomyosarcoma	Benign diseases requiring chemotherapy: autoimmune diseases
Sacral tumours	(systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Behçet's disease and Wegener's disease)
Rectosigmoid tumours	
Gynaecological malignancy	
Early cervical carcinoma	
Early vaginal carcinoma	
Early vulvar carcinoma	
Selected cases of ovarian carcinoma (stage IA)	
Ovarian borderline tumours	
Systemic diseases	Bone marrow transplantation
Hodgkin's disease	Benign haematological diseases: sickle cell anaemia, thalassaemia major and aplastic anaemia
Non-Hodgkin's lymphoma	Autoimmune diseases unresponsive to immunosuppressive therapy
Leukaemia	
Medulloblastoma	

Методи збереження фертильності

- Кріоконсервація ембріонів
- Кріоконсервація ооцитів: зрілих та незрілих з подальшим *in vitro* дозріванням
- Кріоконсервація яєчникової тканини або цілого яєчника з подальшою пересадкою яєчникової тканини
- Оперативне виведення яєчника із зони опромінення

Кріоконсервація ембріонів

- Найнадійніший метод
- Недоліки:
 - не підходить пацієнткам без партнера
 - потребує стимуляції
 - потребує часу - 2т.

Кріоконсервація ооцитів

- Кріоконсервація ооцитів
- Ідеальна для жінок без партнера
- Перша вагітність, що закінчилась народженням дитини з кріоконсервованого – замороженого ооцита була у 1986 р. (Chen, 1986)
- ЧВ/цикл - 21%-48%

Недоліки методів

- Процедура IVF сама по собі може бути шкідливою для пацієнтів з гормоно - чутливими пухлинами, такими, як рак молочної залози
- Протоколи з селективними інгібіторами рецепторів до E, тамоксифеном, інгібіторами артоматази (Oktay et al., 2003).



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



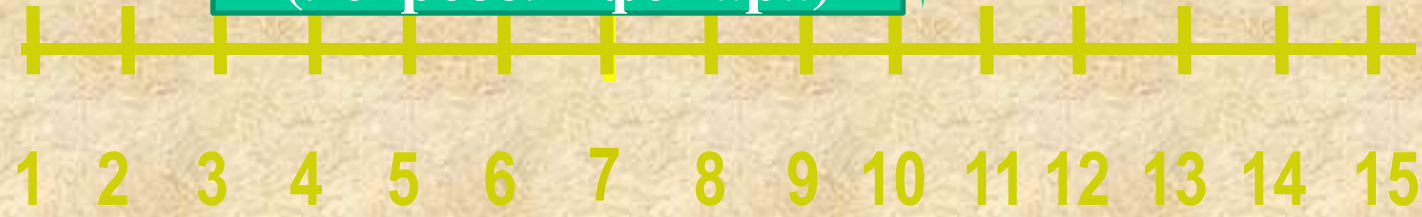
FSH

HCG

OR

Ant GnRH
(цетротид,
оргалютран)

Інг ароматази
(летрозол -фемара)



FSH

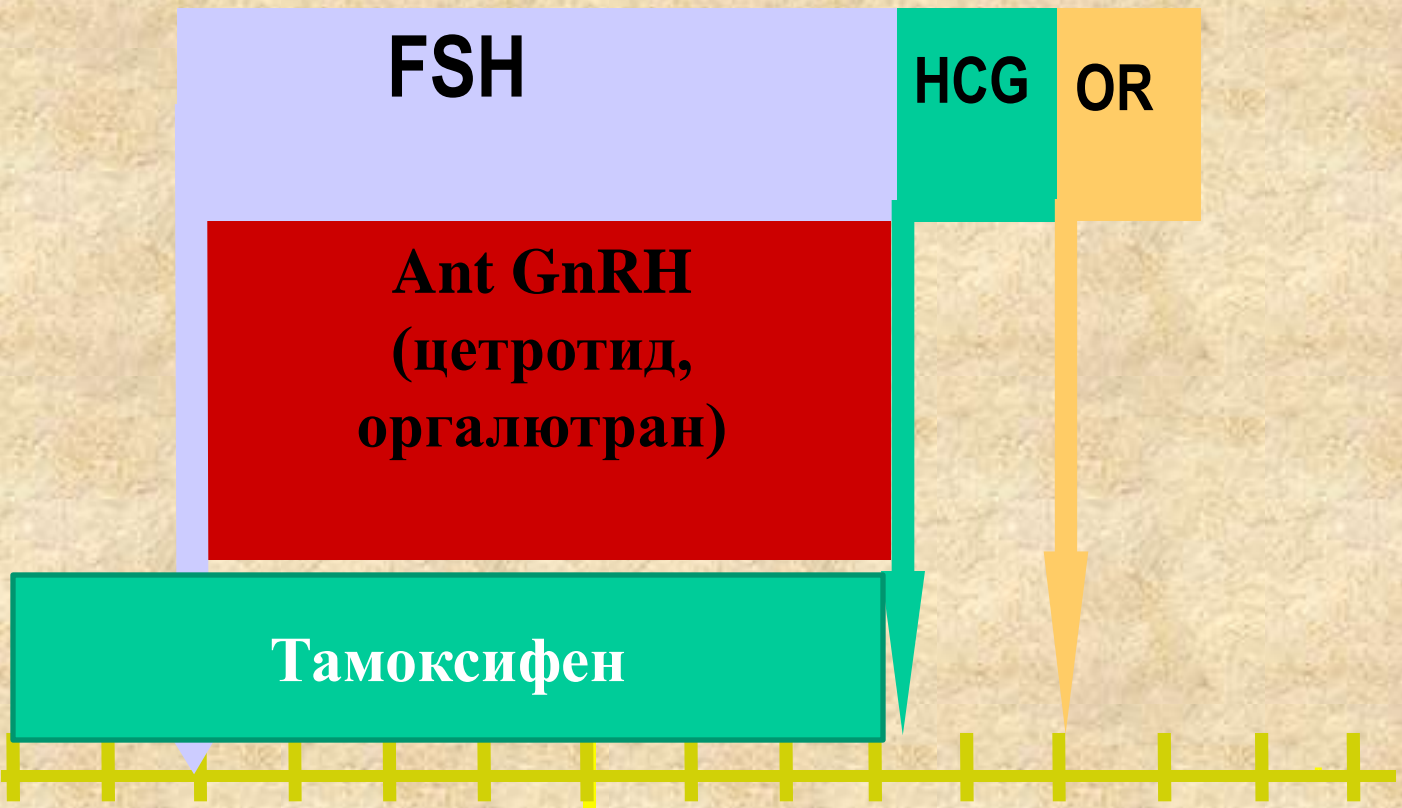
HCG

OR

**Ant GnRH
(цетротид,
оргалютран)**

Тамоксифен

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



- Кріоконсервація яєчникової тканини
- Перші успішні експерименти на тваринах (вівці) (Gosden et al., 1994; Baird et al., 1999).

- Oktay K, Karlikaya G (2000) - перше ортотопічне аутопересаджування кріоконсервованої тканини яєчника
- Donnez J et al. (2004) - перше повідомлення про народження дитини після пересаджування кріотканини яєчника
- Наразі відомо про народження **28** здорових дітей

Попередні критерії для пропонування кріоконсервації тканини яєчника

Not more than 30 years old

Anderson RA et al, 2008

No existing children

Reasonable chance of surviving 5 years

> 50% chance of having ovarian function destroyed by the therapy

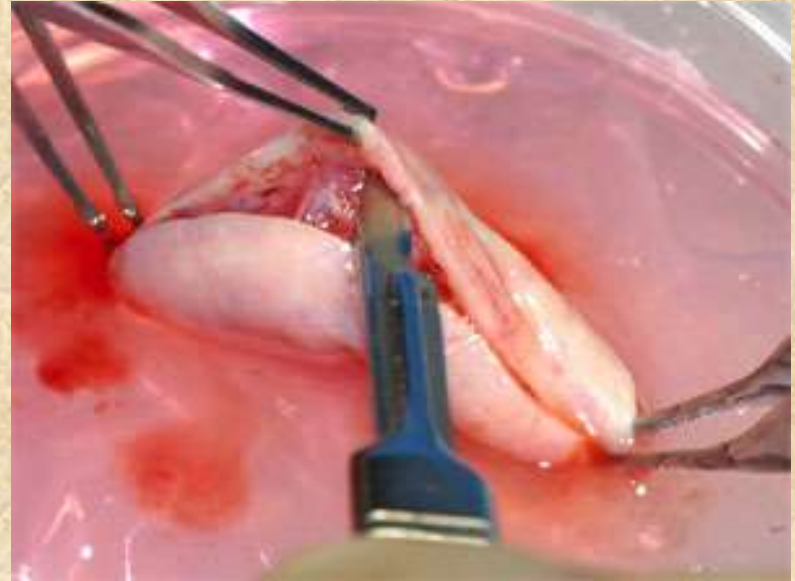
If age > 15: no previous chemo/radiotherapy

If age < 15: eligible if previous 'mild' chemotherapy

- Вік до 30 (35) років
- Вірогідність 5 -річного виживання /одужання
- Не більше 1-2 курсів легкої хіміотерапії

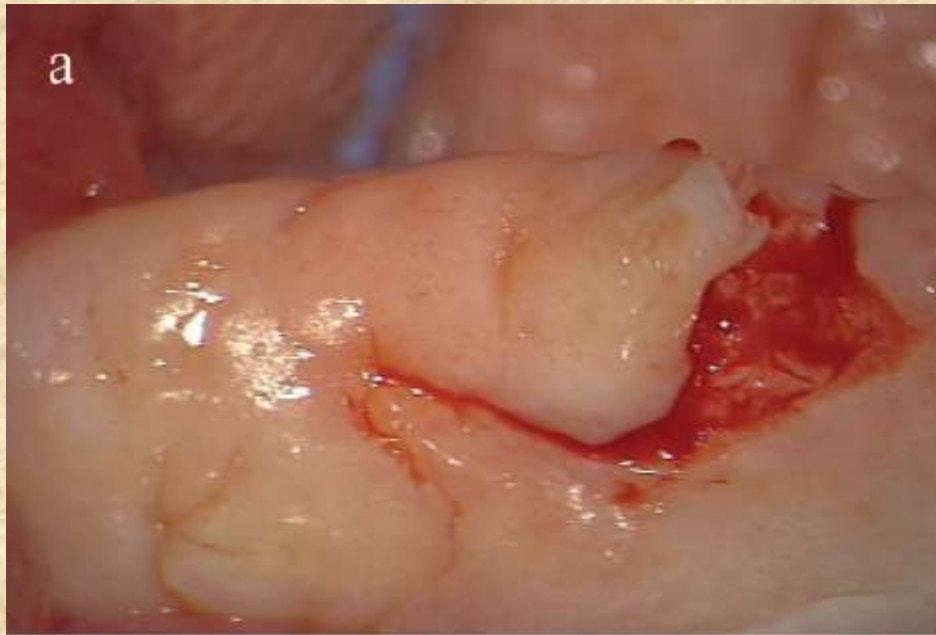
Кріоконсервація тканини яєчника

- Зазвичай - лапароскопія (одностороння оофоректомія, або часткова декортикація)
- Заморожування:
 - аваскулярних фрагментів кори
 - цілого яєчника з судинною нішкою
 - виділених фолікулів (спроби поки невдалі)
- Стандартний метод - повільне заморожування з використанням середовища, що містить сироватковий альбумін людини, пропандіол, диметилсульфоксид або етиленгліколь з/без сахарози (зберігається до 70-80% фолікулів)
- Вітрифікація? (переваги в збереженні клітин строми, гранульози) (особливо для консервації цілого яєчника?)



Пересаджування замороженої тканини яєчника

- Великі фрагменти (10x4 мм)

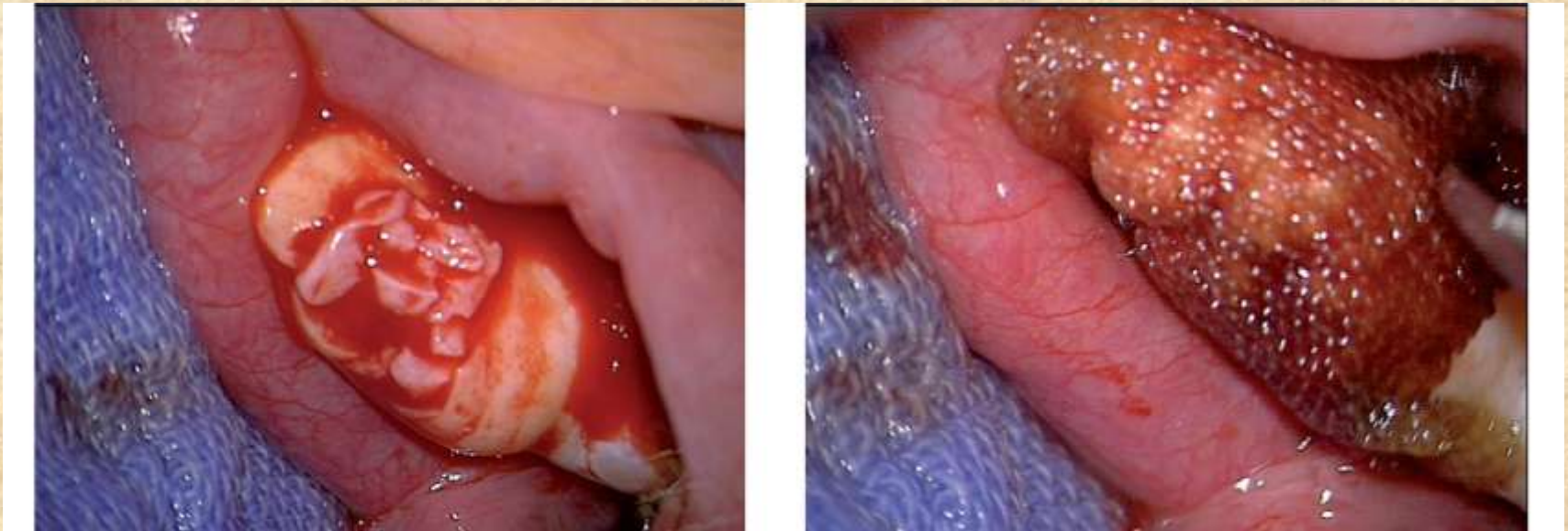


Ovarian cortical pieces measuring 4–5 mm to 1 cm in size were grafted onto the remaining ovary after the cortex of this ovary had been removed.

(a) Cortex of the remaining ovary was removed. (b) Cortical pieces were sutured with 7-0 stitches.

Пересаджування замороженої тканини яєчника

- Маленькі фрагменти (2x2 мм)



(a) After the cortex of the native ovary was removed, thawed ovarian fragments were placed on the decorticated medulla. (b) Absorbable adhesion barrier was used to cover and fix the thawed fragments to the ovary.

Пересаджування замороженої тканини яєчника



Ортотопічне і гетеротопічне пересаджування
(імплантація фрагментів (інтра- і періоваріально))

- Час між пересаджуванням і розвитком фолікулів - 6 тижнів-8 місяців

Donnez J et al, 2006

- Персистенція високих рівнів ФСГ та АМГ в фол. Фазу. Орієнтир - ФСГ

Baird et al, 2004

- Тривалість "життя" трансплантата - від декількох місяців до декількох років
- "poor responder" статус пацієнтки, високий ризик "порожніх" фолікулів, аномальних ооцитів

The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue

Erik Ernst¹, Stinne Bergholdt², Jan Stener Jørgensen³,
and Claus Yding Andersen^{4*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Odense, Odense, Denmark; ²The Research Unit for General Practice, Epidemiology and Obstetrics, University Hospital of Odense, Odense, Denmark; ³Department of Endocrinology, University Hospital of Odense, Odense, Denmark; ⁴Department of Women, Children and Reproduction, University Hospital of Odense, Odense, Denmark



24.02.2010 народження другої дитини після трансплантації яєчникової тканини

Hum. Reprod. Advance Access published December 9, 2013

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–3, 2013

doi:10.1093/humrep/det420

human
reproduction

CASE REPORT *Infertility*

First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from *in vitro* matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient

E.B. Prasath^{1,4,*}, M.L.H. Chan¹, W.H.W. Wong¹, C.J.W. Lim¹,
M.D. Tharmalingam¹, M. Hendricks^{1,4,5}, S.F. Loh^{1,2,4,5}, and Y.N. Chia^{3,6}

Case report

A 21-year-old nulliparous woman presented in April 2009 with bilateral large pelvic masses, peritoneal disease and ascites, and raised serum CA125 of 1279 U/ml. Intra-operatively, both ovaries were noted to be replaced by papillary tumours with seedings over the omentum and pelvic peritoneum in addition to a large amount of ascites. A frozen histological section of the right ovarian tumour showed a borderline serous pathology. A fertility sparing right salpingo-oophorectomy and left ovarian cystectomy, infragastric omentectomy and resection of invasive implants on the rectal serosa and bladder and right pelvic lymph node dissection was performed. The final histological report revealed bilateral borderline serous tumours with foci of well-differentiated serous carcinoma, invasive implants in the omentum and bladder serosa and one

Операція: видалення придатків матки праворуч, лівобічна цистектомія. Видалення сальника, резекція імплантів на серозі прямої кишки та сечового міхура, видалення лімфатичних вузлів праворуч

21 рік, вагітностей не було. Са 125 -1279 МО/мл

Двобічні пухлини яєчників: Тканина яєчника заміщена папілярними розростаннями із враженням сальника, очеревини, асцитом

Двобічна погранична серозна пухлина яєчника з вогнищами високодиференційованої карциноми, інвазивні імпланти сальника, серози сечового міхура, метастаз одного лімфатичного вузла Д-3 Мікропапілярна серозна карцинома яєчника. FIGO Стадія ІІС, Ступінь 1.

Після операції – 6 циклів хіміотерапії (carboplatin, paclitaxel)
Через 7 міс – підвищення Ca125, МР- пухлина в лівому яєчнику.
5 д.ц. –лівобічна оваріектомія, лімфаденектомія ліворуч.
Яєчник відправлено до ДРТ лабораторії. Всі видимі фолікули були аспіровані. 4 GV- яйцеклітини було отримано.
Проведено дозрівання в лабораторії,
запліднені ICSI спермою чоловіка і отримано 3 гарних ембріона. Заморожені 2-добовими.

Гістологія: погранична серозна пухлина яєчника з метастазами в лімфатичні вузли. Від хіміотерапії пацієнтка відмовилась.

Через 14 міс після повторної операції, пацієнтці було проведено кріоперенос 2 ембріонів
Наступила одноплодова вагітність. Народилась здорова дитина, хлопчик 2580,0 .

To date, there are five other reports on the *ex vivo* harvest of oocytes in the context of borderline ovarian tumours. [Revel *et al.* \(2004\)](#) reported a similar approach as ours in an endometrial cancer patient. However, embryo transfer was not done as the patient had to look for surrogacy as she also had hysterectomy. Another approach involved the use of IVM of immature oocytes harvested at the time of oophorectomy and vitrification of resulting oocytes ([Huang *et al.*, 2007](#)). A different approach utilized controlled hyperstimulation of the ovaries, and retrieval of mature oocytes at oophorectomy either through laparotomy ([Fatemi *et al.*, 2011](#)) or laparoscopy ([Bocca *et al.*, 2011](#)), with subsequent vitrification of the oocytes. Similar to Huang *et al.*, [Fadini *et al.* \(2012\)](#) cryopreserved oocytes after IVM then performed ICSI and transferred two resulting embryos in a patient with ovarian adenocarcinoma. However, this did not result in a pregnancy. To our knowledge, this case reported here is the first successful pregnancy and live birth reported, from the transfer of frozen–thawed embryos derived from *ex vivo* harvested oocytes, after IVM and ICSI, thus validating this important approach in fertility preservation in suitable candidates, ovarian cancer patients in particular. Our approach is feasible only when the patient has a partner at the time of surgery.

First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy

C.J. Stern^{1,*}, D. Gook¹, L.G. Hale¹, F. Agresta¹, J. Oldham², G. Rozen³, and T. Jobling⁴

ABSTRACT: Ovarian tissue cryopreservation and transplantation is a form of fertility preservation offered to young women at high risk of losing ovarian function after cancer treatment. While there have been successful births resulting from orthotopic site grafts, we report the first case of an ongoing pregnancy from a heterotopic graft in a patient who had previously undergone bilateral oophorectomy for a granulosa cell tumour. Frozen–thawed ovarian tissue was transplanted to the anterior abdominal wall. Subsequent ovarian stimulation and transabdominal ultrasound-guided oocyte retrieval from the grafts resulted in two oocytes. These were fertilized with ICSI and two embryos were transferred. Serial ultrasounds have confirmed an ongoing 26-week intrauterine twin pregnancy. Thus, this first demonstration of a pregnancy from a heterotopic graft site provides unequivocal evidence that cryopreservation preserves complete follicle development and that normal ovarian function can occur at a non-ovarian site. This provides optimism for further efforts to assist women who have had oophorectomy and pelvic surgery or radiotherapy, without an appropriate orthotopic site for grafting.

Key words: fertility preservation / ovarian tissue cryopreservation / heterotopic graft / orthotopic graft / oncology

21 рік, лівобічна оварієктомія з приводу гранульозоклітинної пухлини

Через 4 роки – правобічна оварієктомія та резекції імплантів на серозі таза.

Ніякого додаткового лікування не призначалось.

Перед повторним хірургічним втручанням у неї було взято тканину яєчника для заморожування і зберігання

Через 7 років у пацієнтки були ознаки менопаузи.

ФСГ120 МО/л, Са 125 -6 МО/мл.

1 трансплантація – орто і гетеротопічна – 60 шматочків

2 ембріони – вагітність не наступила.

Через 2 роки – лапароскопія, ортотопічні шматочки яєчника були в гарному стані, тому було проведено гетеротопічну трансплантацію ще 30 шматочків.

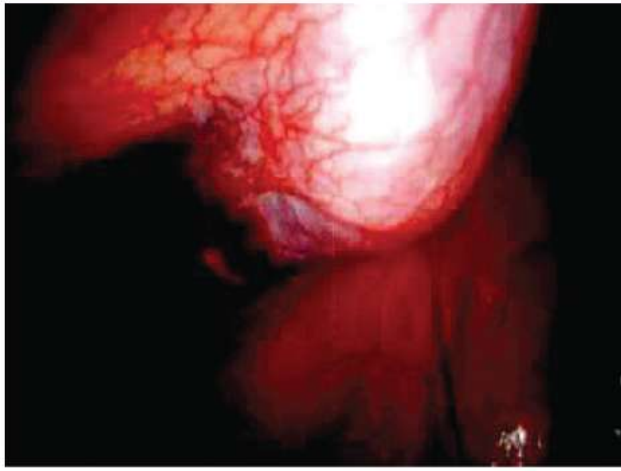


Figure 1 Right anterior abdominal wall ovarian tissue graft.



Figure 2 Transabdominal ultrasound demonstration of right anterior wall ovarian tissue graft follicles during IVF cycle.

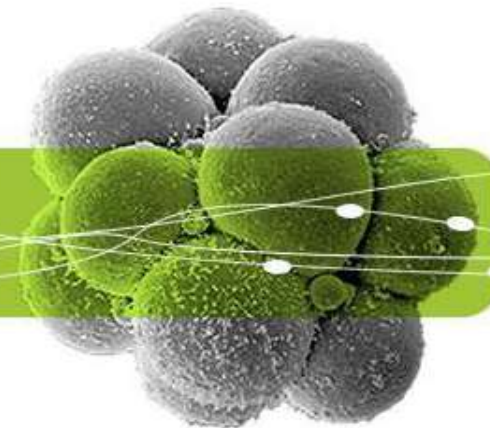




Figure 4 Transvaginal ultrasound at 5 weeks and 6 days of demonstrating viable twin pregnancy.



Figure 5 Transvaginal ultrasound demonstrating viability of twin pregnancy at 8 weeks of gestation.



**Дякую за увагу
Сподіваємось на
співпрацю**