

# ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Γεώργιος Λ. Αντωνάκης  
Αν. Καθηγητής  
Μαιευτικής-Γυναικολογίας

- Πρωτόκολλα πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης.
- Ασφάλεια των μεθόδων της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.

# Πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

- Φυσιολογικός κύκλος
- Κιτρική κλομιφένη
- Γοναδοτροπίνες
- Κιτρική κλομιφένη + Γοναδοτροπίνες

## Πρόβλημα

- Πρώιμη αύξηση της LH (πρώιμη ωχρινοποίηση) => αρνητική επίδραση στην ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων => αρνητική επίδραση στην συχνότητα κύησης
- Ακύρωση ~ 20% των κύκλων

## Χρυσός κανόνας

- GnRH-ag + γοναδοτροπίνες-Μακρύ πρωτόκολλο
- >70% των κύκλων παγκοσμίως

# GnRH-ανάλογα

- GnRH-αγωνιστές (GnRH-ag): Αρχικά flare-up με μαζική απελευθέρωση γοναδοτροπινών και στη συνέχεια down-regulation & απευαισθητοποίηση των υποδοχέων με συνέπεια την καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών.
- GnRH-ανταγωνιστές (GnRH-ant): δέσμευση των υποδοχέων της GnRH και άμεση καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών.

# GnRH-αγωνιστές (GnRH-ag)

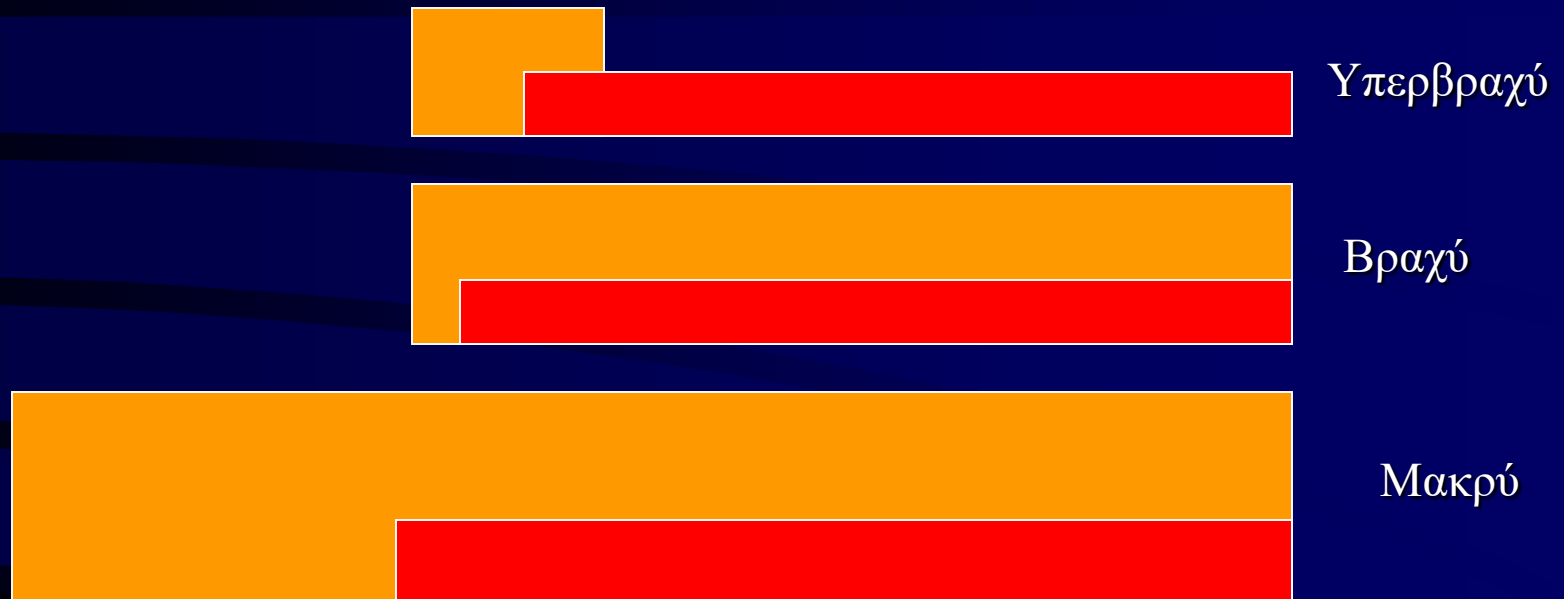
## Πλεονεκτήματα

- Ελάττωση της ακύρωσης των κύκλων στο 2%
- Μεγάλος αριθμός ωαρίων;
- Αυξημένα ποσοστά επιτυχίας
- Καλύτερος προγραμματισμός του κύκλου
- Μικρότερη ψυχολογική επιβάρυνση

## Μειονεκτήματα

- Μεγάλη διάρκεια του κύκλου για το μακρύ πρωτόκολλο
- Flare-up και δημιουργία ωοθυλακικών κύστεων
- Χορήγηση μεγαλύτερης ποσότητας γοναδοτροπινών
- Αυξημένο κόστος

# Πρωτόκολλα GnRH-αγωνιστών



 GnRH-Agonist

 Γοναδοτροπίνες

# GnRH-ανταγωνιστές (GnRH-ant)

- Άμεση (μετά από λίγες ώρες) καταστολή της απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών η οποία είναι δόσοεξαρτώμενη
- Οι GnRH-ant δεν επηρεάζουν την σύνθεση των γοναδοτροπινών, ούτε εξαντλούν τις αποθηκευμένες ποσότητες στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης
- Η «πρώτη γενεά» GnRH-ant ενεφάνιζε αντιδράσεις ισταμίνης και γι' αυτό το λόγο δεν έτυχαν ευρείας εφαρμογής
- Η “νέα γενεά” (Ganirelix & Cetrorelix) χορηγείται sc και δεν εμφανίζει ανάλογα προβλήματα

# Πρωτόκολλα χορήγησης GnRH-ant

## Πολλαπλές δόσεις

- Έναρξη FSH (150 IU) 2η ημέρα του κύκλου
- Έναρξη GnRH-ant (0,25 mg) 7η ημέρα του κύκλου
- Την 5η ημέρα του κύκλου αναπροσαρμογή, αν απαιτείται, της δόσης της FSH

## Μία δόση

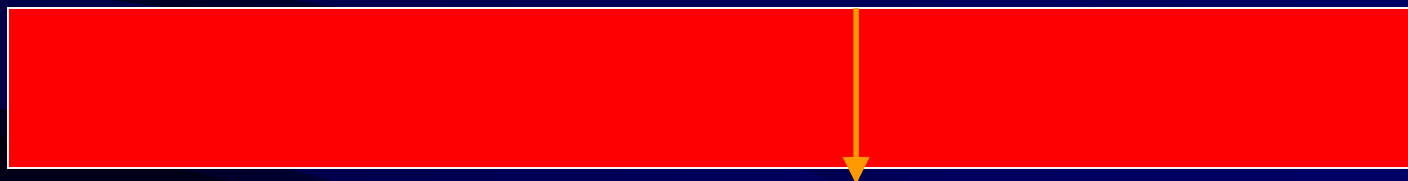
- Έναρξη FSH (150 IU) 2η ημέρα του κύκλου
- Χορήγηση GnRH-ant (3mg) την 8η ημέρα του κύκλου και αν δεν γίνει η πρόκληση «ωοθυλακιορρηξίας» σε 96 ώρες, τότε επαναληπτική δόση 0,25mg



# Πρωτόκολλα GnRH-ανταγωνιστών



Πολλαπλών δόσεων



 GnRH-Antagonist

Μίας δόσης

 Γοναδοτροπίνες

# Πλεονεκτήματα των GnRH-ant έναντι των GnRH-ag

- Μικρότερη διάρκεια του κύκλου.
- Απουσία του flare-up.
- Μικρότερη σωματική και ψυχολογική επιβάρυνση των γυναικών.
- Απαιτείται μικρότερη ποσότητα FSH.
- Η τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων μπορεί να γίνει με LH ή GnRH ή GnRH-ag, οπότε μειώνεται ο κίνδυνος σ. υπερδιέγερσης των ωοθηκών.
- Αποτελέσματα ισοδύναμα με εκείνα των GnRH-ag (μακρύ πρωτόκολλο).
- Δυνατότητα εφαρμογής ηπιότερων και φθηνότερων σχημάτων διέγερσης.

## Μελλοντικές εφαρμογές

- PCOS
- Ενδομητρίωση
- Ινομώματα
- Καρκίνος μαστού
- Καρκίνος προστάτη

**Ασφάλεια από την εφαρμογή  
μεθόδων Υποβοήθησης της  
Αναπαραγωγής**

# Ασφάλεια από την εφαρμογή μεθόδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

- Καρκίνος ωοθηκών
- Καρκίνος ενδομητρίου
- Καρκίνος μαστού
- Ασφάλεια στους απογόνους

# Επιδημιολογικά στοιχεία καρκίνου στη γυναίκα

- Κίνδυνος σε όλη τη ζωή της γυναίκας.
  - Καρκίνος των ωοθηκών: 4-5%.
  - Καρκίνος μαστού: 12.5%.
  - Καρκίνος ενδομητρίου: 6%.
- Ο καρκίνος των ωοθηκών έχει 5ετή δείκτη επιβίωσης 40%.
- Το 30-35% των καρκίνων στις γυναίκες αφορά το μαστό.

# Επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών

- Η υπογονιμότητα
  - Γυναίκες που δεν έχουν παιδιά ανεξάρτητα από το αν υπήρξε ατελέσφορη κύηση
  - Διαγνωσμένη υπογονιμότητα
- Πρώιμη έναρξη περιόδου & όψιμη εμμηνόπαυση  
(ενδείξεις μη στατιστικά σημαντικές)
- Η περισσότερο από 15 χρόνια μη χρήση αντισύλληψης

# Επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού

- Οικογενειακό ιστορικό
- Μη κύηση
- Μεγάλη ηλικία κατά την πρώτη εγκυμοσύνη
- Πρώιμη εμμηναρχή
- Όψιμη εμμηνόπαυση
- Υπογονιμότητα



# Επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου

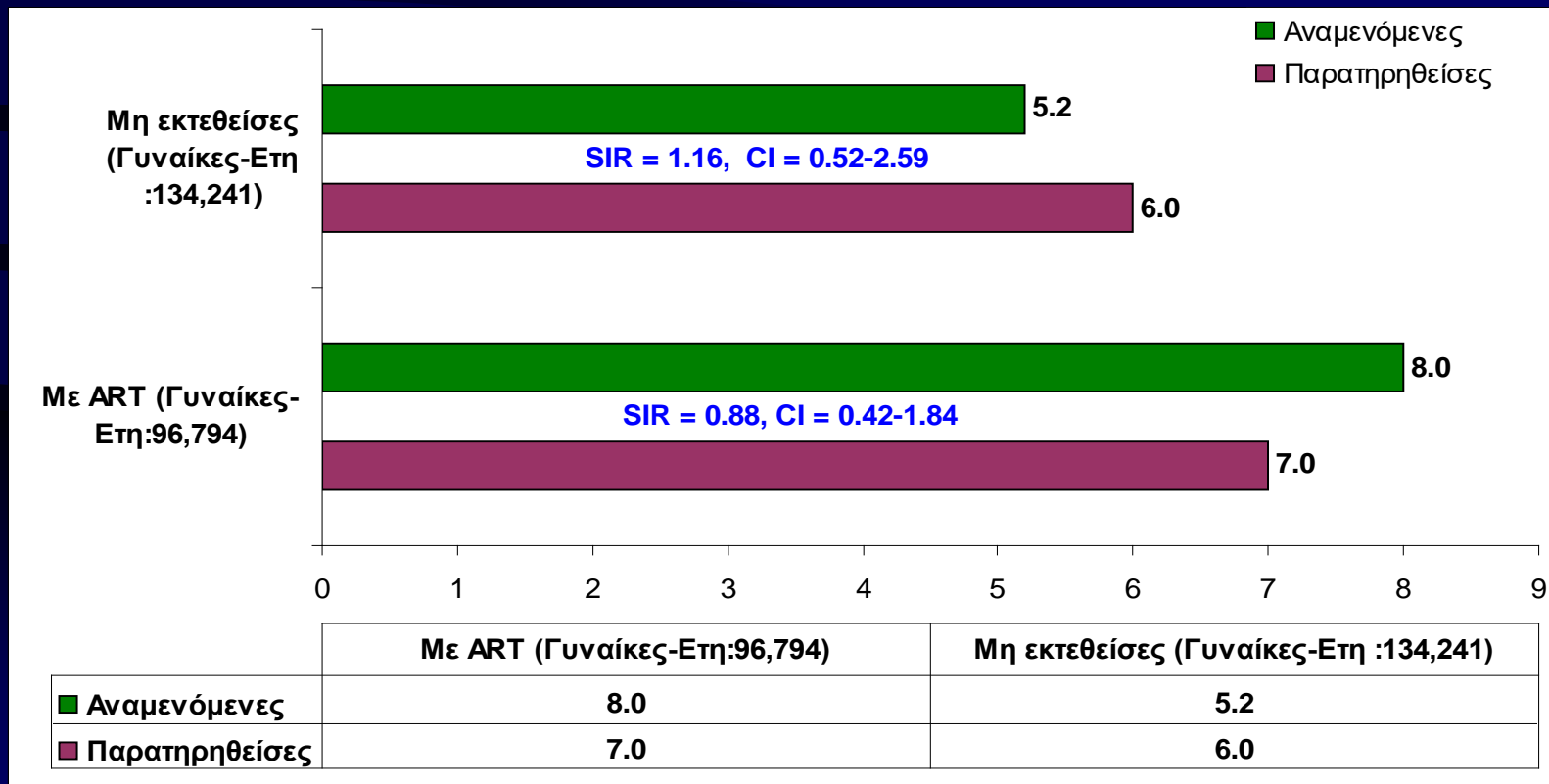
Παράγοντας	Σχετικός κίνδυνος
• Άτοκες και υπογόνιμες γυναίκες	2 – 3
• Όψιμη εμμηνόπαυση	2 – 4
• Παχυσαρκία	3 – 10
• PCOS	
• Μονομερής χορήγηση οιστρογόνου	4 – 8
• Ταμοξιφαίνη	2 – 3
• Σακχαρώδης Διαβήτης	1.3 – 2.8

# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου & ART

- Alison Venn, Lyndsey Watson, Fiona Bruisma, Graham Giles, David Healy.
- The Lancet, Vol. 354, November 6, 1999.
- Συμμετοχή 29,700 γυναικών που επισκέφθηκαν 10 IVF κέντρα στην Αυστραλία.
- Από αυτές 20,656 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα ενώ 9,044 γυναίκες αποτελέσανε την ομάδα ελέγχου.
- Ανεφέρθησαν 143 περιστατικά καρκίνου του μαστού, 13 καρκίνου των ωοθηκών και 12 καρκίνου του ενδομητρίου.

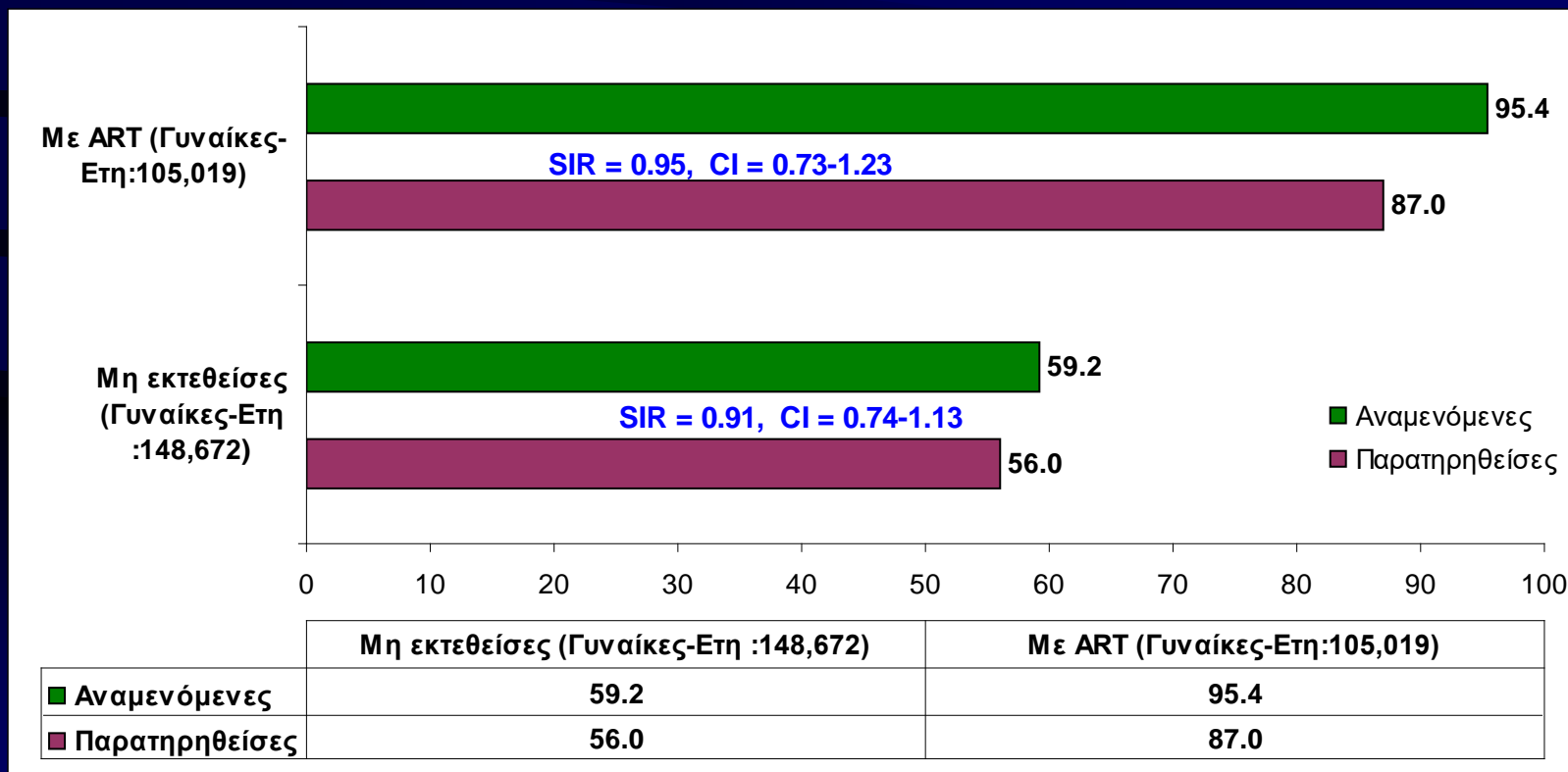
# Καρκίνος ωοθηκών & ART

Τα περιστατικά καρκίνου των ωοθηκών που ανεφέρθησαν τόσο στις γυναίκες που εξετάστηκαν σε θεραπείες διέγερσης, όσο και σε εκείνες που δεν έλαβαν θεραπεία, ήταν συγκρίσιμα με αυτά που αναμένονται στο γενικό πληθυσμό



# Καρκίνος μαστού & ART

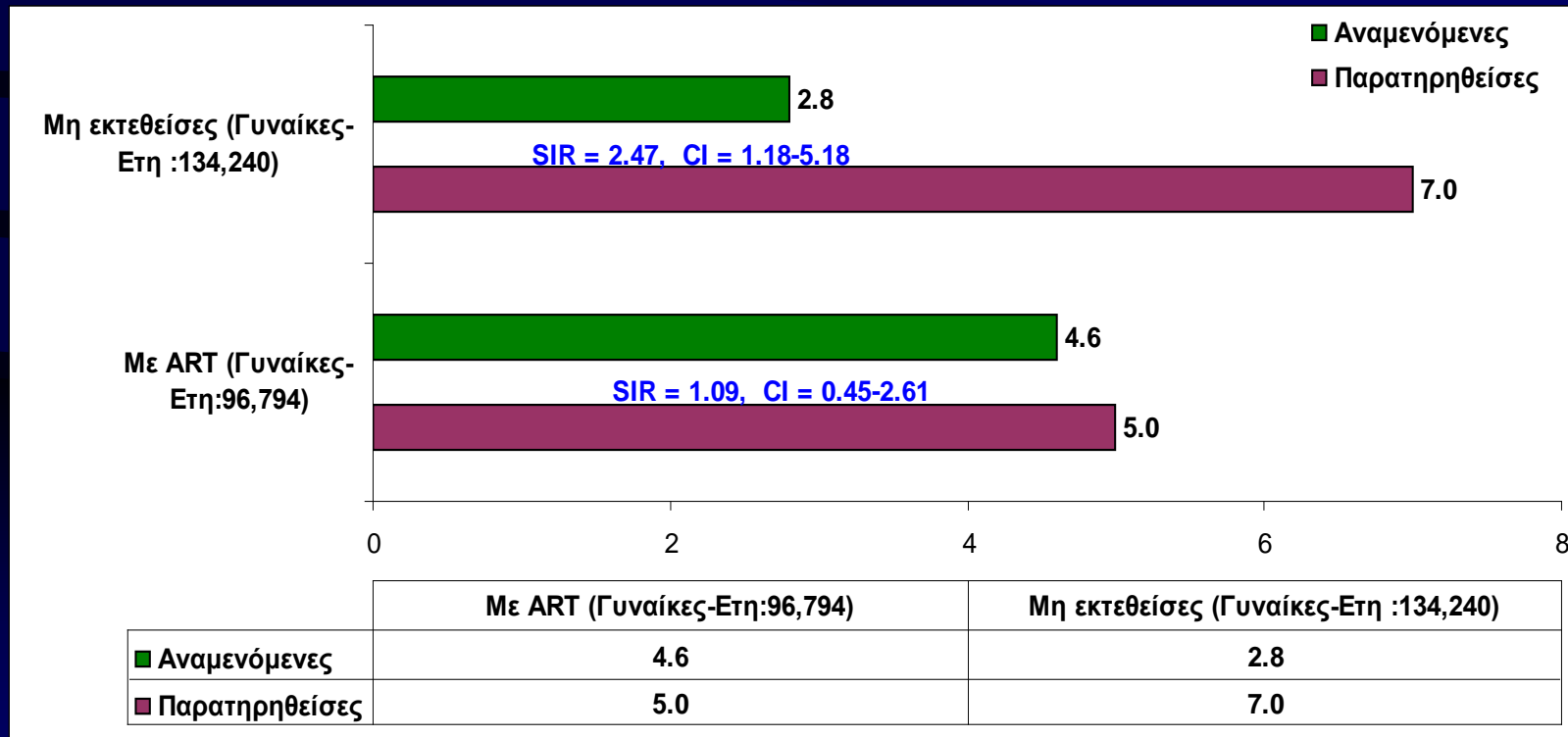
Τα περιστατικά καρκίνου του μαστού που ανεφέρθησαν τόσο στις γυναίκες που εξετάστηκαν σε θεραπείες διέγερσης, όσο και σε εκείνες που δεν έλαβαν θεραπεία, ήταν συγκρίσιμα με αυτά που αναμένονται στο γενικό πληθυσμό



# Καρκίνος ενδομητρίου & ART

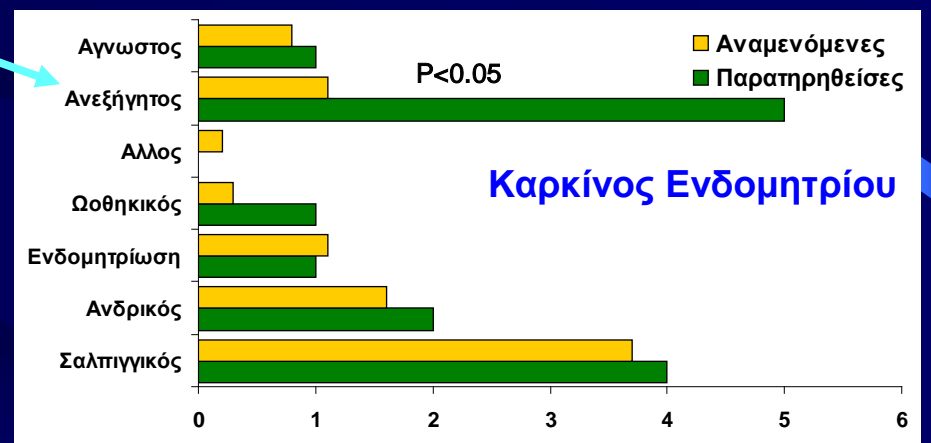
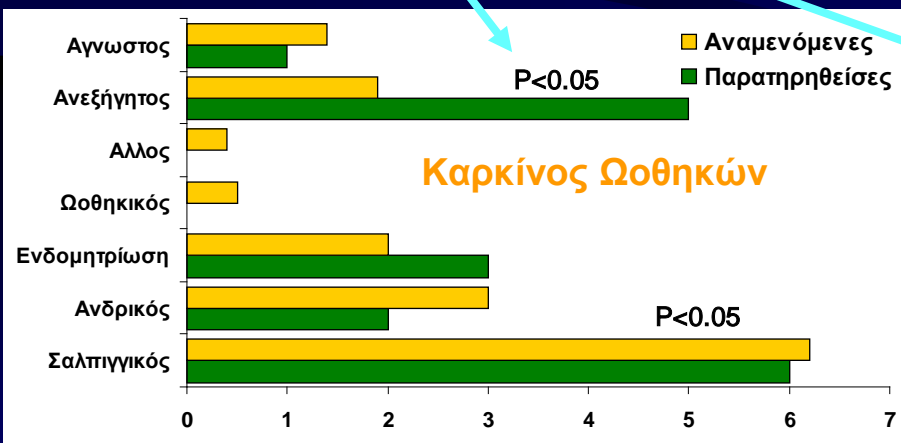
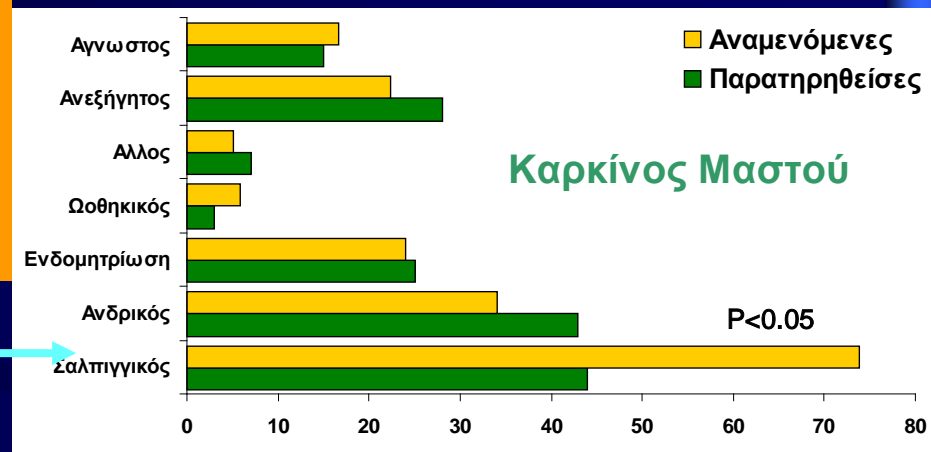
Τα περιστατικά καρκίνου του ενδομητρίου που ανεφέρθησαν στις γυναίκες που εξετάθηκαν σε θεραπείες διέγερσης ήταν συγκρίσιμα με αυτά που αναμένονται στο γενικό πληθυσμό

Στις γυναίκες που σκόπευαν να υποβληθούν σε θεραπεία υπερδιέγερσης και δε το έκαναν, τα περιστατικά καρκίνου του ενδομητρίου ήταν 2.5 (+250%) φορές περισσότερα από αυτά που αναμένονταν.



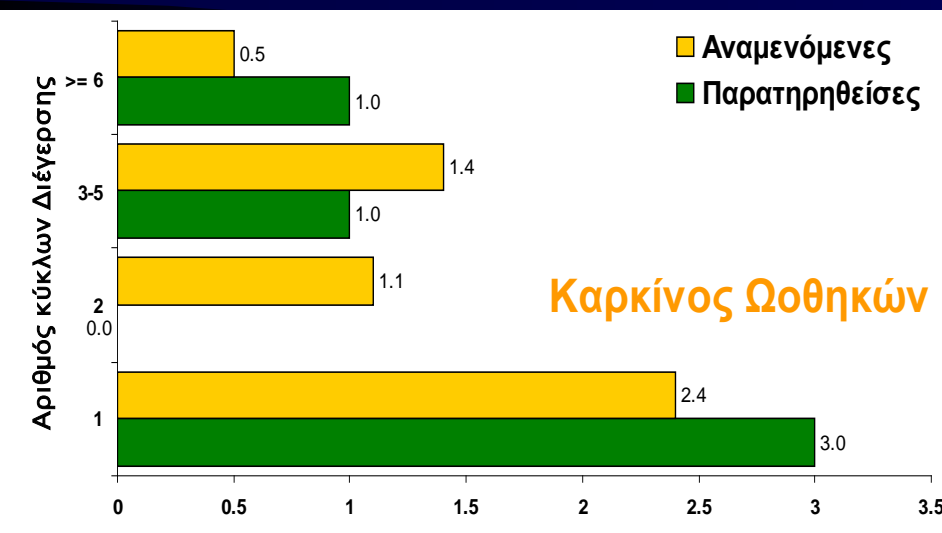
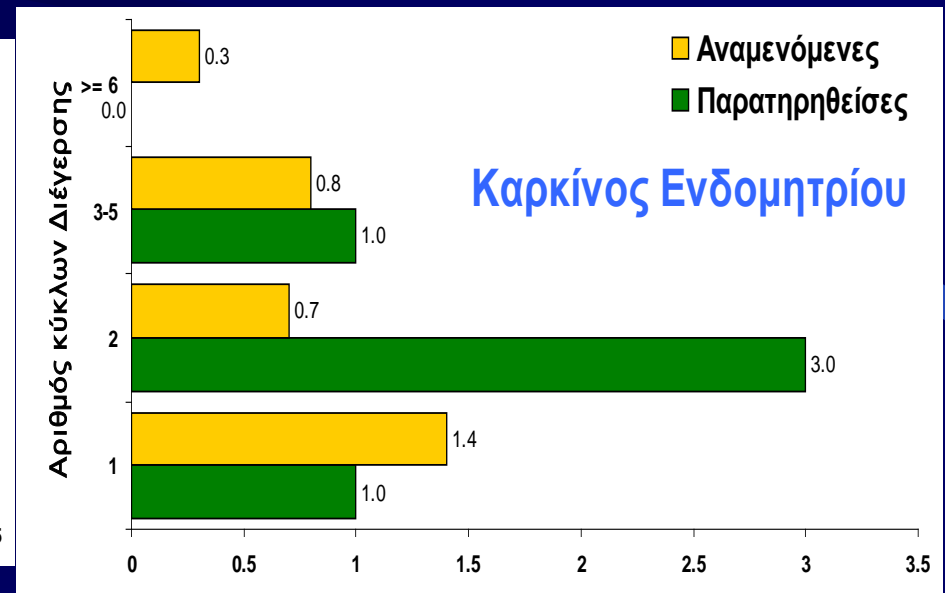
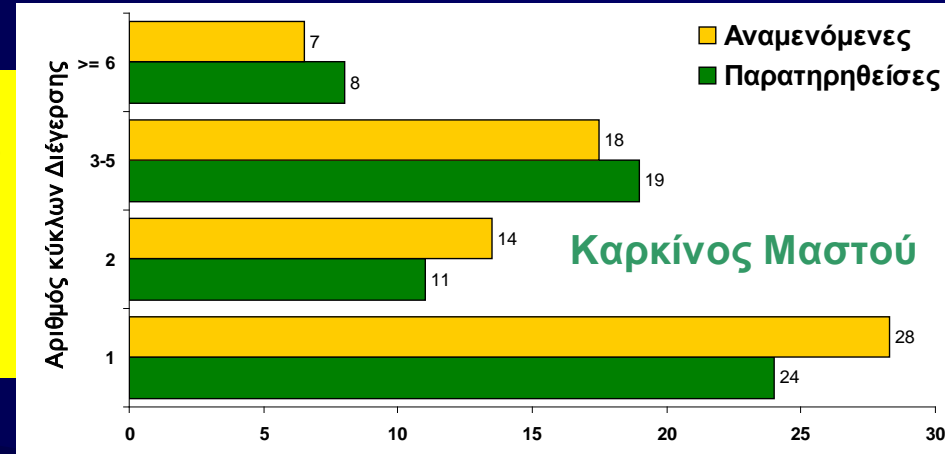
# Συσχέτιση εμφάνισης καρκίνου & αιτίας υπογονιμότητας

Για όλες τις μορφές καρκίνου τα περιστατικά που εμφανίστηκαν, τόσο στις γυναίκες που εξετάστηκαν σε θεραπείες διέγερσης, όσο και σε εκείνες που δεν έλαβαν θεραπεία, ήταν συγκρίσιμα με αυτά που αναμένονται στο γενικό πληθυσμό.



# Συσχέτιση εμφάνισης καρκίνου & χρόνου έκθεσης σε ART

Για όλες τις μορφές καρκίνου τα περιστατικά που εμφανίσθηκαν, τόσο στις γυναίκες που εξετάθηκαν σε θεραπείες διέγερσης, όσο και σε εκείνες που δεν έλαβαν θεραπεία, ήταν συγκρίσιμα με αυτά που αναμένονται στο γενικό πληθυσμό και πάντως άσχετα με τους κύκλους διέγερσης.



# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου & ART

- G. Potashnik et al., Fertility & Sterility 1999, 71(5), 853-859.
- 1197 υπογόνιμες γυναίκες.
- 780 εκτέθηκαν στην θεραπεία ενώ 417 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.
- Follow-up  $17.9 \pm 5$  χρόνια.
- 21,407 γυναίκες-χρόνια.



# Παρατηρούμενα και αναμενόμενα περιστατικά καρκίνου ανά όργανο και έκθεση σε φάρμακα γονιμότητας

Όργανο	Αριθμός ασθενών που έλαβαν φάρμακα γονιμότητας				Αριθμός ασθενών που δεν έλαβαν φάρμακα γονιμότητας			
	Π	A	SIR	95% CI	Π	A	SIR	95% CI
Όλα τα όργανα	25	23	1.09	0.30-1.60	13	12.6	1.07	0.57-0.73
Γυναικολογικά	20	12.75	1.57	0.96-2.42	8	6.62	1.21	0.52-2.36
μαστός	16	9.6	1.65	0.94-2.68	4	5.02	0.80	0.21-2.04
ωοθήκες	1	1.46	0.68	0.01-3.80	1	0.74	1.35	0.02-7.49
σώμα μήτρας	2	0.67	3.00	0.34-10.85	0	0.37	-	-
τράχηλος	1	0.92	1.08	0.01-5.99	3	0.50	6.03	1.21-17.6
Άλλα όργανα (πάγκρεας, θυρεοειδής μελάνωμα κλπ)	5	10.23	0.49	0.16-1.14	5	5.47	0.91	0.29-2.13

G. Potashnik et al., *Fertil Steril* 1999, 71(5),853-859.

Π=παρατηρούμενα A=αναμενόμενα SIR= standardized incidence ratio.

# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου & ART

J. Dor et al., Fertility Sterility 2002, 77 (2), 324-7.

- Ανασκοπική πολυκεντρική μελέτη.
- Συμμετείχαν 5,026 γυναίκες.
- 18,291 Γυναίκες \* Χρόνια.
- 1981-1992.
- Follow up ως το 1996.

## Παρατηρούμενα και αναμενόμενα περιστατικά καρκίνου μεταξύ υπογόνιμων γυναικών που υποβάλλονται σε IVF.

Όργανο	Π	A	SIR	95% CI
Όλα	27	35.6	0.76	0.50-1.10
Μαστός	11	15.86	0.69	0.46-1.66
Ωοθήκες	1	1.74	0.57	0.01-3.20
Τράχηλος	1	1.73	0.58	0.01-3.22
Ενδομήτριο	2	0.89	2.25	0.25-8.11
Άλλο (παχύ έντερο, μελάνωμα, θυρεοειδής κτλ )	12	15.38	0.78	0.40-1.36

*J. Dor et al., Fertil. Steril 2002, 77 (2), 324-7.*

*Π=παρατηρούμενα A=αναμενόμενα SIR= standardized incidence ratio.*

# Παρατηρούμενα και αναμενόμενα περιστατικά καρκίνου ανά αίτιο υπογονιμότητας

Αίτιο υπογονιμότητας	n	Π	A	SIR	95% CI
Μηχανικό (ανατομικοί παράγοντες)	611	11	10.30	1.04	0.53-1.91
Ανωορρηξία	108	3	1.45	2.07	0.42-6.04
Ανδρικός παράγων	243	0	2.78	0	0-1.32
Ανεξήγητο	292	3	4.28	0.70	0.14-2.05

*J. Dor et al., Fertility Sterility 2002, 77 (2), 324-7.*

*Π=παρατηρούμενα A=αναμενόμενα SIR= standardized incidence ratio*

# Παρατηρούμενα και αναμενόμενα περιστατικά καρκίνου ανά αριθμό κύκλων IVF και έκβαση θεραπείας

	n	Π	A	SIR	95% CI
<b>Αριθμός κύκλων IVF</b>					
1-2	663	9	9.17	0.98	0.45-1.86
3-5	417	8	6.60	1.21	0.52-2.39
> 6	174	0	3.06	0	0-1.20
<b>Κύηση</b>					
Ναι	398	5	6.35	0.79	0.25-1.84
Όχι	856	12	12.48	0.96	0.50-1.68

*J. Dor et al., Fertil. Steril 2002, 77 (2), 324-7.*

*Π=παρατηρούμενα A=αναμενόμενα SIR= standardized incidence ratio*

# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου & ART

- H. Klip et al.,
- Cancer Causes and Control 2000, 11, 319-344.
- Ανασκόπηση όλων των δημοσιευμένων μελετών από το 1966-1999.
- Διεξαγωγή στην Ολλανδία.

# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου & ART

## Καρκίνος ωοθηκών

Δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της χρήσης φαρμάκων γονιμότητας και διαφόρων τύπων κακοήθειας των ωοθηκών σε επιδημιολογικές μελέτες.

Οι περισσότερες υπογόνιμες γυναίκες χρησιμοποιούν φάρμακα γονιμότητας για περιορισμένο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τη συνολική διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής τους.

Ακόμη και αν τα φάρμακα αυτά θεωρητικά έχουν διεγερτική επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών, είναι αμφίβολο αν μία τέτοια επίδραση θα ήταν δυνατόν να παρατηρηθεί.

# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου & ART

## Καρκίνος μαστού.

- Οι υπάρχουσες μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση εμφάνισης καρκίνου του μαστού με τα φάρμακα γονιμότητας.
- Ελάχιστες περιπτώσεις που υποδεικνύουν αύξηση του κινδύνου αμέσως μετά την προσπάθεια IVF, αποδίδονται στην ανάπτυξη προϋπαρχόντων καρκίνων.
- Αύξηση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού βρέθηκε επίσης το αμέσως επόμενο διάστημα μιας εγκυμοσύνης.



# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου & ART

## Καρκίνος ενδομητρίου.

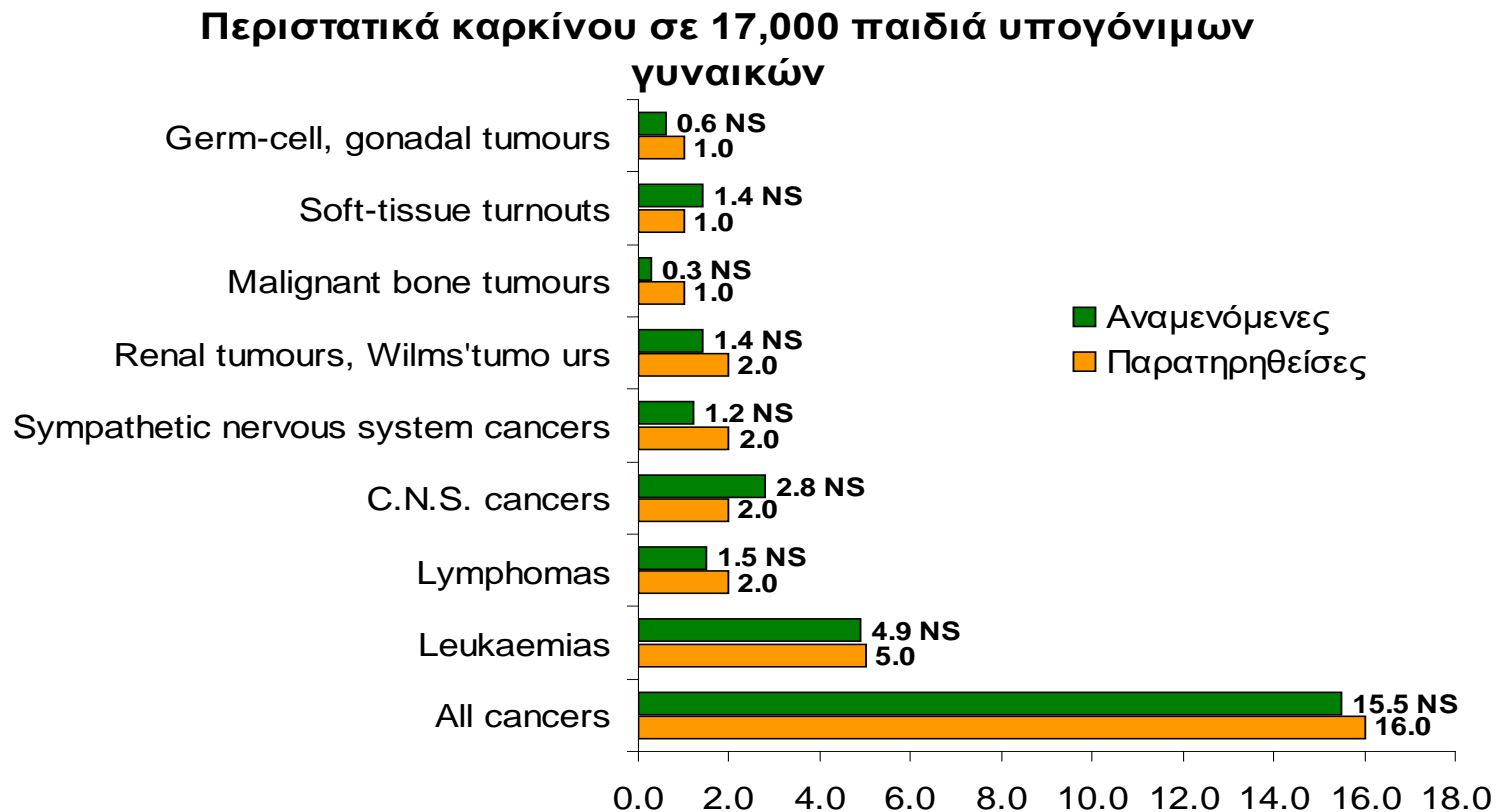
- Έχει αποδειχθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου ενδομητρίου και υπογονιμότητας, ειδικά όταν το αίτιο είναι ορμονικό.
- Δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση καρκίνου ενδομητρίου και φαρμάκων γονιμότητας.

# Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στους απογόνους

- Helen Klip, Curt W. Burger, Jan de Kraker & Flora E. van Leeuwen.
- Human Reproduction 2001, Vol.16, No.11.
- Πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Ολλανδία από 12 κέντρα μεταξύ 1980-1995.
- Συμμετοχή 17,016 παιδιών που γεννήθηκαν από υπογόνιμες γυναίκες.
- Τα 9,484 παιδιά γεννήθηκαν από μητέρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα ενώ τα 7,532 παιδιά αποτελέσανε την ομάδα ελέγχου (υπογόνιμες μητέρες χωρίς φαρμακευτική αγωγή).
- Follow up 6 χρόνια.

# ART και πιθανή εμφάνιση καρκίνου στους απογόνους

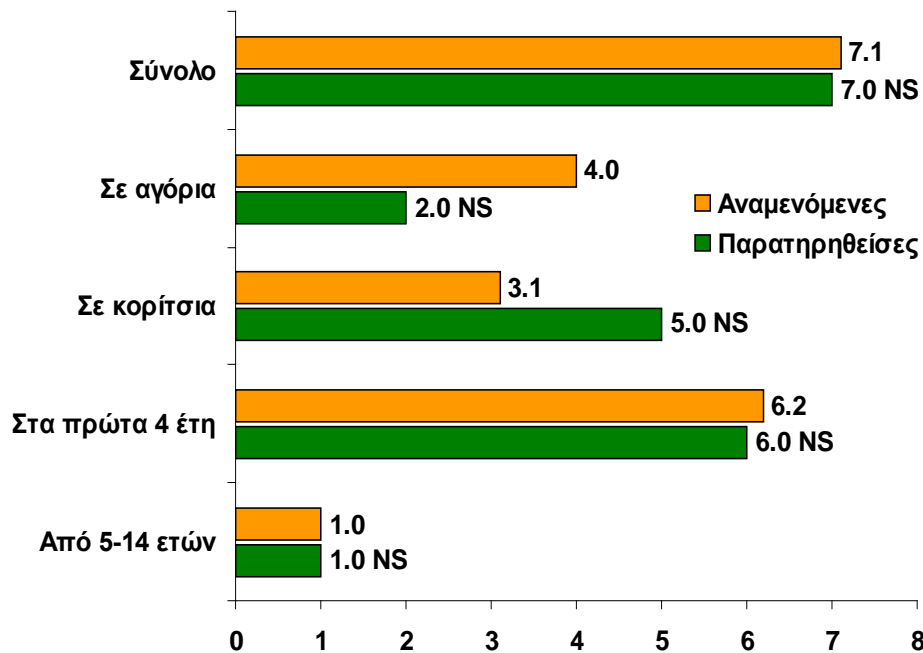
- Τα παιδιά που εμφάνισαν καρκίνο και γεννήθηκαν από υπογόνιμες μητέρες, ανεξάρτητα από το αν υποβλήθηκαν σε ART, δεν διέφεραν σε ποσοστό από εκείνο που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό



# ART και πιθανή εμφάνιση καρκίνου στους απογόνους

- Τα παιδιά που γεννήθηκαν από υπογόνιμες μητέρες που υποβλήθηκαν σε ART, δεν διέφεραν από εκείνα που γεννήθηκαν χωρίς την βοήθεια ART σε σχέση με μελλοντική εμφάνιση καρκίνου

Περιστατικά καρκίνου σε 9,484 παιδιά +ART



Περιστατικά καρκίνου σε 7,532 παιδιά χωρίς ART

