

Anu Planken



- 2001 – Tartu Ülikooli Arstiteaduskond, arstikraad
- 2012 – Helsingi Ülikooli Arstiteaduskond, doktorikraad neuro-bioloogias
- 2011-2016 Vähiuuringute Tehnoloogia Arenduskeskus, arst-teadlane
- 2015-2019 Põhja-Eesti Regionaalhaigla, onkoloogia arst-resident
- Teadustöö: närvisüsteemi ja kasvajate vahelised seosed, molekulaarne onkoloogia, immunogenoomika

VÄHIHAIGE FERTIILSUSE SÄILITAMISVÕIMALUSED

ANU PLANKEN

Onkoloogia arst-resident



Haigusjuht

- 19 a. naine
- Kevadel 2018 diagnoositud orbitatagune maliigne tuumor
- Histoloogia ebaseelge, madalalt diferentseerunud agressiivne kasvaja
- Esialgu plaanis kosmeetilisel deformeeriv radikaalne operatsioon, histoloogia põhjal keemiaravi otsus
- Keemiaravi alustamisega kiire, diagnoosi püstitamiseks kulunud >4k
- Pt. soovib fertiilsuse alast nõustamist, seostab kasvajat hormoon kontratseptiivide alustamisega
- Soovib munasarjakoe külmutamist

Mis on probleem?

- Vähiravist tingitud **enneaegne ovaariumite puudulikkus**:
 - varase menopausi sümptomid
 - osteoporoos
 - ↑kardiovaskulaarne risk
 - psühhosotsiaalsed aspektid
 - infertiilsus
- Vaid 26% <40a. rinnavähi pt. saab fertiilsuse alast nõustamist ¹
- 99.4% nõustatud meestest külmutas spermat vs 10% naistest ²

Põhjused?

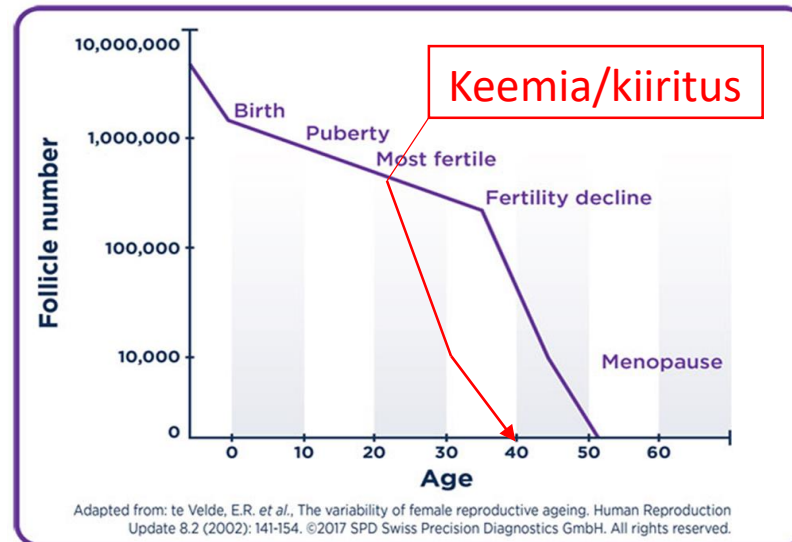
- Patsient diagnoosist šokis, prioriteediks ellujäämine
- Patsiendid ei tea, et keemia/kiiritusravi võib mõjutada fertiilsust
- Kardetakse raseduse negatiivset mõju kasvajale
- Kardetakse kasvaja/ravi negatiivset mõju tulevasele rasedusele
- Ravi alustamisega kiire
- Patsient ei küsi
- Arstid ei räägi (ei ole teadlikud)
- Fertiilsuse säilitamise meetodid pole kättesaadavad

Rahvusvahelised ravijuhised vähihaigete fertiilsuse säilitamise osas (ASCO, ESMO, NCCN)

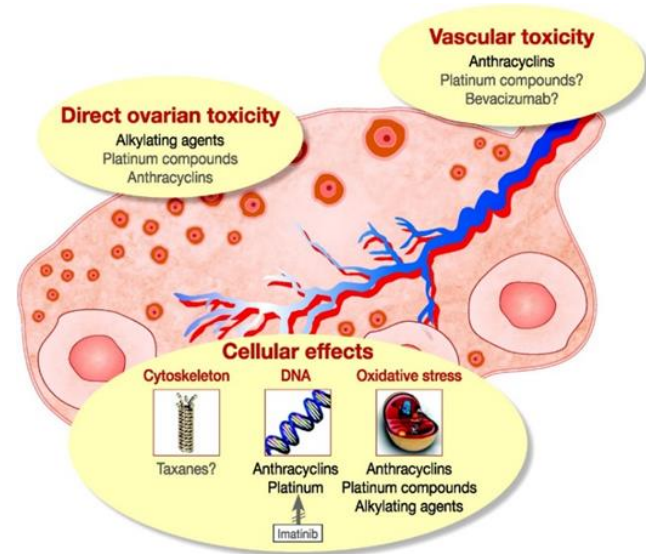
Arstid peaksid esimesel võimalusel kõigi reproduktiivses eas patsientidega arutama kasvaja/raviga kaasnevaid fertiilsuse riske, küsitlema järeltulijate soovi osas ning nõustama neid fertiilsuse säilitamise võimaluste osas.

Fertiilsuse hindamine

- Ovaariumite reserv (UH-folliiklite arv, AMH, FSH tase)
- Patsiendi vanus – vanematel naistel on võrreldes nooremate naistega suurem varase menopausi risk sama keemiaraviga
- Keemiaravimi toksilisus, kombineeritud ravi, kumulatiivne doos (68%-l rinnavähi Pt- I tekib keemiaravi järgselt varane munasarjade puudulikkus)
- Vaagnapiirkonna kiiritusravi - ovaariumi max doos <20 Gy (5Gy)



Kasvajavastase ravi risk



INFERTIILSUSE RISK	RAVIMIGRUPP	PREPARAADID
Kõrge risk >80%	Alküleerivad ained Kiiritusravi ovaariumitele	Tsüklofosfamiid, kloorambutsiil, busulfaan, melfalaan
Keskmine risk	Plaatina preparaadid	Tsisplatiin, karboplatiin
Madal risk <20%	Antimetaboliidid Vinka alkaloidid Antratsükliinid	Metotreksaat, 5-FU, tsütarabiin Vinkristiin, vinblastiin Daunorubitsiin, bleomütsiin, doksorubitsiin
Teadmata risk	Monoklonaalsed AK Türosiinkinaasi inhibiitorid	Trastusumab, bevazisumab, tsetuksimaab Erlotinib, imatinib, sorafenib... Taksaanid, oksaliplatiin, irinotekaan

Kitsas ajaaken fertiilsuse säilitamiseks (2 nädalat)

Fertiilsust säilitada enne keemiaravi algust (1d tsüklofosfamiidi - 12h munarakkude apoptoos, 48h - 93% ovaariumi reservist hävinenud₁)

Fertiilsuse säilitamise meetodid

EMBRÜOTE
KÜLMUTAMINE

MUNARAKKUDE
KÜLMUTAMINE

MUNASARJAKOE
KÜLMUTAMINE

OVAARIUMITE
KAITSMINE

DOONORLUS

Fertiilsuse säilitamise standardmeetodid

- Kontrollitud ovaariumite stimulatsioon
- Mõju kasvajale (HR+ kasvajad)?
- Aromataasi inhibiitor - **letrosool** - ei eelda menstruaaltsükli jälgimist
- Teostatav 2 nädala jooksul
- Ohutu (rinnakasvajate puhul) – ei mõjuta haigusevaba ja üldist elulemust

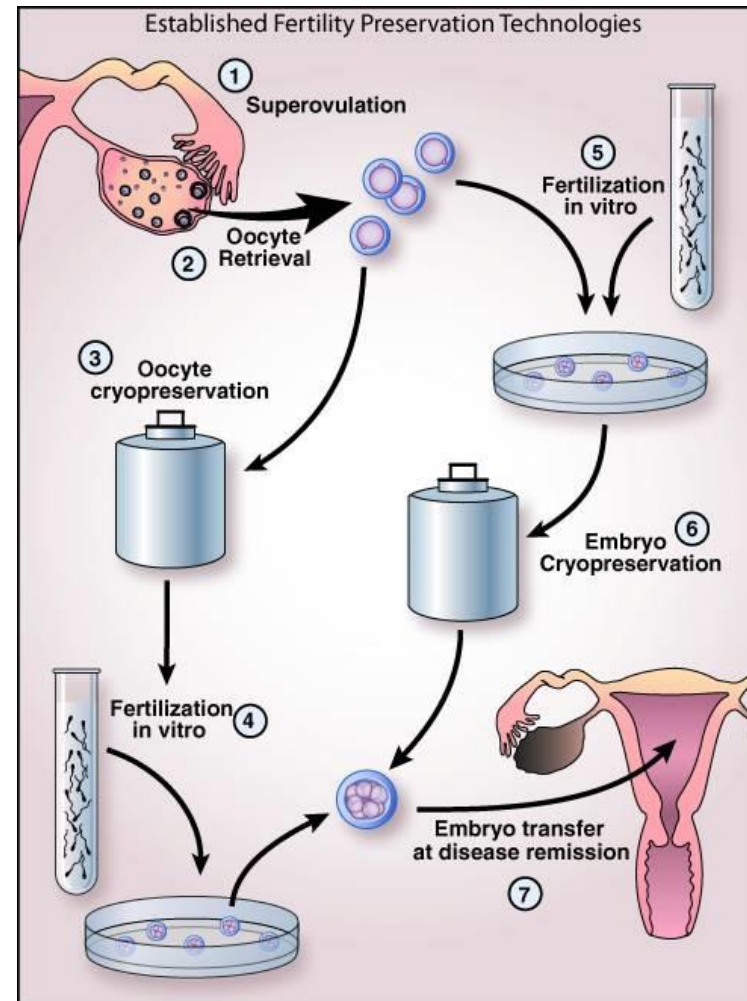
EMBRÜOTE KRÜOPRESERVATSIOON

- Enimlevinud ja eelistatuim meetod
- Eelduseks partner või doonorsperma
- Embrüod taluvad hästi külmutamist (>90% elus)
- Elussünni protsent 22-35%

OOTSÜÜTIDE KRÜOPRESERVATSIOON

- Sobib ilma partnerita naistele
- Tehniliselt keerukam
- Rohke veesisalduse tõttu taluvad halvemini külmutamist (50-70%)
- Elussünni protsent 21%

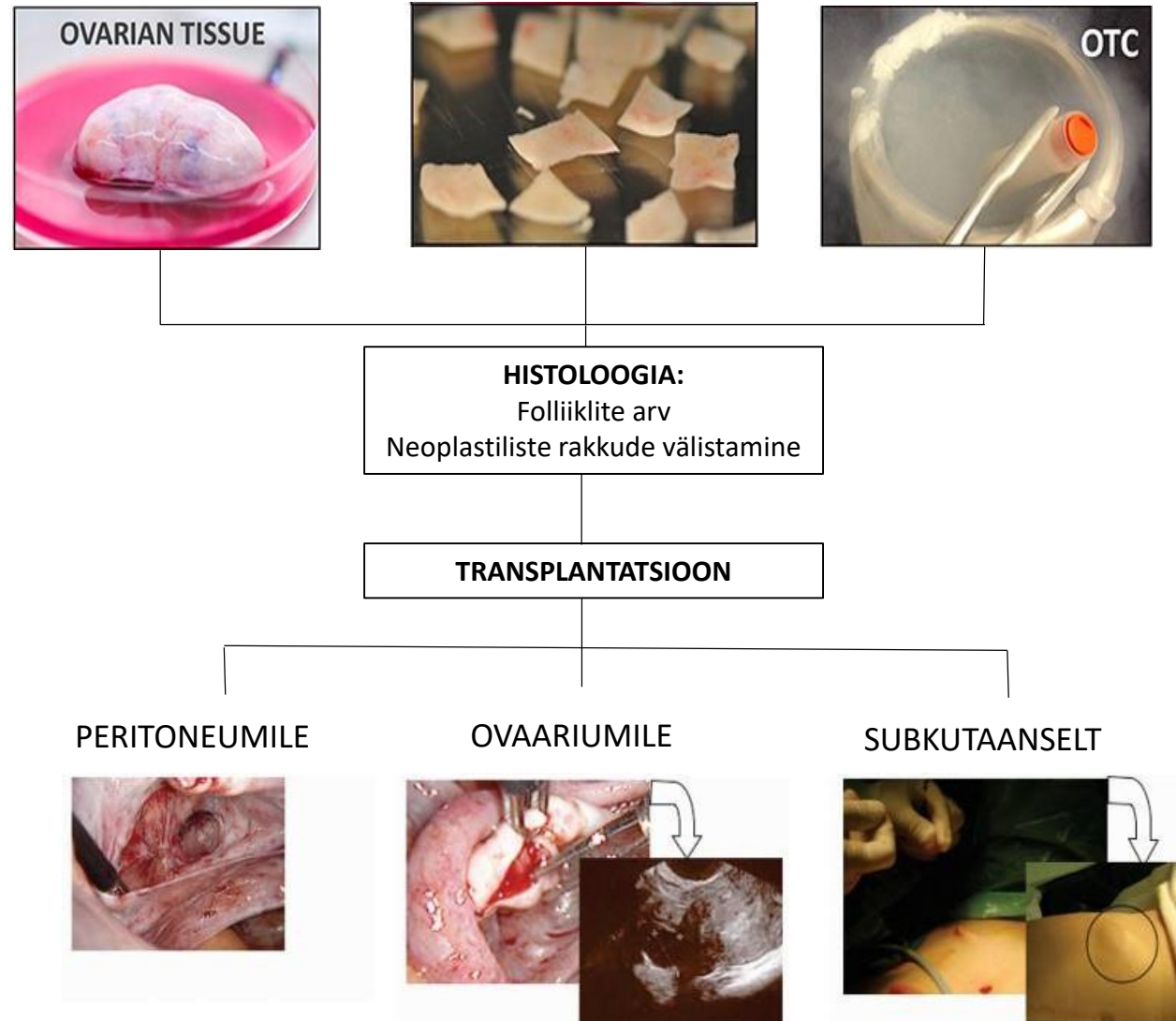
Fertiilsuse säilitamise standardmeetodid: embrüote ja munarakkude krüopreservatsioon



Munasarajakoe säilitamine

- Eksperimentaalne meetod
- Esimene laps 2004, maailmas sündinud >150 lapse
- Pt. kellel keemiaravi alustamisega kiire ja prepuberteedieas tüdrukutel
- Ei vaja ovaariumite stimulatsiooni, ei vaja partnerit
- Implanteeritud kude hakkab taastootma naissuguhormoone
 - (64% hormonaalne staatus taastub)
- 309 ovaariumi transplantatsiooni -> 92 elussündi/rasedust -> elussünni protsent **37.7%**
- 2/3 naistest rasedused loomulikul teel
- Enamus <30 aastased, koe säilitamine <13 aasta
- Riskid: ovaariumi metastaaside risk, pärilikud kasvajaad
 - (BRCA+, geneetiline implantatsioonieelne testimine)

Munasarajakoe külmutamine



Munasarjakoe säilitamine Eestis

Uuring: „Munasarjakoe külmutamine vähidiagnoosiga naispatsientide viljakuse säilitamiseks“
Tartu Ülikooli, Kliinilise Meditsiini Instituut, Naistekliinik

TÜ Bio- ja Siirdemeditsiini Instituut

Vastutav uurija: Prof. Andres Salumets
Dr. Keiu Kask

TÜK Naistekliinik:

Dr. Aivar Ehrenberg
Prof. Helle Karro
Dr. Pille Soplepmann
Dr. Eva-Liina Ustav

Eesti kogemus munasarjakoe säilitamise osas

- 2003-2012 NovaVita Kliinikus külmutatud 17 pt. munasarjakude (vanuses 18-32)
- *European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): 2014 seisuga Eestis 38 munasarja külmutamist*
- Eestis sündinud 1 laps: *„A case report and follow-up of the first live birth after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in Eastern Europe“*

Ovaariumite funktsiooni säilitamine

- Ovaariumite transpositsioon – munasarjade kirurgiline positsioneerimine kiiritusväljast eemale, edukus 16-90%, Eestis keskmiselt 5 pt. aastas
- Kiirgusvastaste materjalide kasutamine
- Ovaariumite autotransplantatsioon – heterotroopne transplantatsioon ülajäsemele vaskulaarse anastomoosiga
- Farmakoloogiline ovaariumite supressioon

Ajutine ovaariumite supressioon gonadotropiini vabastava hormooni analoogidega (GnRH_a/LHRH_a) - gosereliin:

- Ei ole soovitatav esmase fertiilsuse säilitamise meetodina, esmalt kaaluda standardmeetodeid
- Bioloogiline mehhanism ebaselge
- Uuringud varieeruvad, saadav kasu erinevate kasvajat puhul ebaselge
- Rinnavähi pt. ↓ keemiaravist tingitud ovaariumite puudulikkust (14 vs 31%₁) ja ↑ rasedumisi (10.3 vs 5.5%₁)
- ESO/ESMO BCY3: soovivad GnRH_a kasutamist rinnavähi Pt. ovaariumite funktsiooni ning fertiilsuse säilitamiseks
- ASCO, NCCN: võib soovitada (lootuses säilitada ovaariumite funktsiooni) nendel kellel standardmeetodid ei ole võimalikud

Rasestumine peale vähiravi

- 50% fertiilses eas pt. sooviksid rasestuda kasvaja diagnoosi saamise hetkel
- Kasvajahaigetel on keskmiselt 40% madalam rasestumise tase kui tavapopulatsioonil
- Kasvajapaikmeti on rasestumine erinev (rinnavähi pt. 70% madalam kui tavapopulatsioonil)
- Neonataalsed tulemused samad kui tavapopulatsioonil
- Individuaalse riski hindamine: ravilõpu aeg, retsidiivi risk, vanus, ovaariumite funktsioon
- Metaanalüüside põhjal ohutu ka HR+ rinnavähahaigetel, rasedatel 41% parem elulemus kui mitterasedatel
- Keemiaravist võiks olla möödas >6 kuud
- ESMO: rinnavähi pt. võiks olla diagnoosimisest >2a

Rasedate vähiravi

- 1:1000 raseduse kohta diagnoositakse kasvaja
- 1:3000 raseduse kohta diagnoositakse rinnavähk
- Raviotsus individuaalne ja multidisiplinaarne
- I trimestril keemiaravi vastunäidustatud, väärarengute risk 20%, kui vaja kasutada tuleks rasedus katkestada

Diagnoosi aeg	Kirurgia	Keemiaravi	Hormoonravi	Bioloogiline-ravi	Kiiritusravi
I trimester	V	X	X	X	X
II trimester	V	V	X	X	X
III trimester	V	V	X	X	X

Kokkuvõtteks

- Patsientide jaoks on fertiilsuse alane nõustamine oluline
- Aitab ennetada hilisemat rahulolematust
- **Oluline mõju elukvaliteedile!**
- Kõiki fertiilses eas onkoloogilist ravi saavaid patsiente tuleb nõustada fertiilsuse säilitamise võimaluste osas
- Standardmeetodid: embrüote ja munarakkude külmutamine
- Eksperimentaalsed meetodid: munasarjakoe külmutamine, ovaariumite funktsiooni säilitamine
- Peale keemiaravi rasestumisega oodata >6 kuu
- Individuaalne lähenemine

