Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/94kl4c1ogm Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

KRIOPREZERVACIJA JAJNIH STANICA U SVRHU OČUVANJA PLODNOSTI KOD ONKOLOŠKIH BOLESNICA

Dejan Ljiljak[1], Matea Radočaj[1]

[1] Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Sažetak

Krioprezervacija jajnih stanica se koristi kao jedan od tehnoloških postupaka pri kojemu se zamrznute jajne stanice čuvaju za potencijalno korištenje u budućnosti, a u svrhu očuvanja plodnosti bez obzira da li je razlog odgađanje trudnoće ili liječenje od neke maligne bolesti. Razvojem medija za kulturu jajnih stanica i zametaka, ali i napretkom tehnologije krioprezervacije, današnje preživljenje nakon postupka zamrzavanja/odmrzavanje je i više od 90% za razliku od prethodnih godina. Vitrifikacija, kao dominantna metoda krioprezervacije, pojavila se u kliničkoj praksi kao metoda izbora 2009. godine a već 2013. postala je i službena neeksperimentalna metoda zamrzavanja i kao takva prihvaćena u svim zemljama. Danas znamo da liječenje maligniteta može povećati rizik za neplodnošću kod pacijentica kojima je u reproduktivnim godinama dijagnosticirano tumorsko oboljenje. Takve pacijentice onkolozi savjetuju o opcijama krioprezervacije jajnih stanica (ako su mlađe reproduktivne dobi ili nemaju partnera) i zametaka (ako imaju partnera). Krioprezervacija jajnih stanica efektivna i sigurna, te treba biti ponuđena kao metoda očuvanja plodnosti, napose kod pacijentica mlađe reproduktivne dobi.

Ključne riječi: krioprezervacija, jajna stanica, očuvanje plodnosti, tumor, vitrifikacija.

Krioprezervacija jajnih stanica se koristi kao jedan od tehnoloških postupaka pri kojemu se zamrznute jajne stanice čuvaju za potencijalno korištenje u budućnosti a u svrhu očuvanja plodnosti bez obzira da li je razlog odgađanje trudnoće ili liječenje od neke maligne bolesti. Prvo rođenje djeteta nakon oplodnje jajne stanice koja je prethodno bila zamrznuta objavljeno je 1986. godine. Preživljavanje jajnih stanica nakon postupaka zamrzavanja bilo je znatno otežano zbog velikog volumena vode u citoplazmi i stvaranja kristala leda koji su štetno djelovali na stanične organele, membranu jajne stanice (oolemu), depolimerizaciju mikrotubula i vanjsku membranu (zonu pelucidu). Razvojem medija za kultivaciju i napretkom tehnologije

krioprezervacije današnje preživljenje nakon postupka zamrzavanja/odmrzavanje je i više od 90%. Metoda tzv. sporog izlaganja sve nižim temperaturama gotovo je u potpunosti istisnuta pojavom i napretkom metode vitrifikacije. Vitrifikacija, kao dominantna metoda krioprezervacije, pojavila se u kliničkoj praksi kao metoda izbora 2009. godine a već 2013. je postala i službena neeksperimentalna metoda zamrzavanja prema američkom Društvu za reproduktivnu medicinu (ASRM). Prvo rođenje djeteta nakon postupka vitrifikacije bilo je 1999. godine.

U osnovi vitrifikacija je metoda brzog hlađenja koja uključuje korištenje visokih koncentracija permeabilnih krioprotektanata tvoreći nekristalne intracelularne amorfne krute tvari koje nastaju kada se podvrgnu brzom padu temperature u rasponu od 12 000 do 24 000 stupnjeva celzijusa/minuti. Dakle, ooplazma se solidificira. Na taj način gotovo izostaju svi negativni učinci izlaganja jajne stanice temperaturi tekućeg dušika (-196°C). Krioprotektanti koje najčešće koristimo su:

- Permeabilni: glicerol, dimetil sulfoksid, 1,2-propanendiol, PROH.
- Nepermeabilni: glukoza, sukroza, fruktoza, trehaloza.

Ono što je bilo sporno i zašto vitrifikacije prije nije uzela primat u kriobiologiji gameta i zametaka jesu negativni i toksični učinci krioprotektanata. Trebalo je dosta vremena da se validiraju koncentracije svih elemenata vitrifikacijske otopine kako bi se toksičan utjecaj sveo na minimum. Neki od krioprotektanata imaju i genotoksičan učinak pa su s iznimnim oprezom uključivani u protokole kriobiologije. Nakon procesa izlaganja jajnih stanica krioprotektantima i tekućem dušiku, zamrznute jajne stanice polažu se na označeni nosač koji se ulaže u drugi veći nosač te se sve skladišti u tankove punjene s tekućim dušikom.

Važna tehnička točka koja je još istraživana bila je usporedna izvedba otvorene u odnosu na zatvorenu metodu vitrifikacije odnosno skladištenja jajnih stanica. Otvoreni sustav vitrifikacije korišten je u većini studija i pokazao je slične stope uspjeha između oplodnje s metodom ICSI (*intra cytoplasmatic sperm injection*) s svježim i zamrznutim oocitima. Zabrinutost je proizašla zbog mogućnosti unakrsne kontaminacije prijenosa bolesti kroz tekući dušik. U međuvremenu uvedeni su zatvoreni sustavi skladištenja biomaterijala u tekući dušik no s nešto manjom efikasnošću preživljenja jajnih stanica. Danas su zatvoreni i otvoreni sustavi skladištenja usporedni prema uspješnosti oplodnje jajnih stanica nakon odmrzavanja kao i ostalim ključnim parametrima mjerenja kvalitete uspješnosti procesa.

Poznato je da je učestalost zloćudnih bolesti u žena reproduktivne dobi oko 10%. Novim protokolima liječenja povećalo se i preživljenje pacijentica nakon liječenja maligniteta. Nakon liječenja jedna od mogućih posljedica bila je i negativan utjecaj citotoksičnih lijekova na funkciju jajnika kao i većine kemoterapijskih lijekova koji su gonadotoksični što znatno utječe na formaciju zrele i zdrave jajne stanice. Sličan učinak ima i zračenje koje direktno smanjuje broj potencijalnih folikula. Slijedom svega, strategija krioprezervacije jajnih stanica najviše obećava prije samog gona-

dotoksičnog liječenja. Uspjeh krioprezervacije jajnih stanica ovisi o više parametara a najznačajniji je dob pacijentice u trenutku zamrzavanja, uputna indikacija, broj zamrznutih jajnih stanica i metoda krioprezervacije. Ishodi nakon zamrzavanje jajnih stanica u pacijentica mlađe životne dobi znatno su povoljniji u usporedbi s pacijenticama starije dobi. Krioprezervacija jajnih stanica u pacijentica starije životne dobi zahtijeva veći broj ciklusa odnosno pokušaja, čime se povećava fizički i psihički teret za pacijenticu. Potrebno je zamrznuti veći broj jajnih stanica slabije kvalitete kako bi se postigla eventualna usporediva stopa živorođenih. Odnosno, treba postojati ravnoteža između koristi i isplativosti pri odlučivanju o idealnoj dobi u kojoj bi trebalo ponuditi elektivno zamrzavanje jajnih stanica. Možda ključni čimbenik koji utječe na uspjeh je broj zamrznutih zrelih (MII) jajnih stanica. Minimalno osam jajnih stanica treba zamrznuti kako bi se poboljšali izgledi za trudnoćom u budućim ciklusima nakon ozdravljenja. Neke studije navode da je kod pacijentica mlađih od 38 godina preporučeno zamrznuti 15 do 20 zrelih jajnih stanica što daje šansu od 70% - 80% za barem jedno živorođeno dijete. Kod pacijentica koje su starije od 38 godina potrebno je zamrznuti 25 do 30 zrelih jajnih stanica za šansu 65% - 75% rođenja jednog djeteta.

U međuvremenu, stručna javnost se zapitala postoji li negativan utjecaj dužine trajanja skladištenja zamrznutih jajnih stanica. Zadnje studije pokazale su da ne postoji negativan utjecaj na postotni udio oplodnje, razvoja zametaka i zdravlje živorođene djece. Optimalno čuvanje zamrznutih jajnih stanica prema zadnjim preporukama je do 10 godina, osim ako ne postoje neki specijalni razlozi da to bude i duže.

Znanstvenici, kliničari i napose političari trebali bi nastaviti povećavati pristupnost liječenju neplodnosti u vrijeme dijagnoze raka kao i nakon preživljavanja. Također važna je i suradnja između onkologa i specijalista humane reprodukcije i kliničkih embriologa kao osnova za uspješan ishod liječenja i pravovremeno davanje svih informacija pacijenticama. Činjenica je da se ovaj dio biomedicine rapidno razvija, nova saznanja izviru gotovo svaki mjesec, a nove informacije otvaraju i nova pitanja, ali i mogućnosti za konačnu dobrobit.

Literatura

1. Walker Z i sur. Oocyte cryopreservation review: outcomes of medical oocyte cryopreservation and planned oocyte cryopreservation. Reproductive Biology and Endocrinology, 2022.
2. Meernik C i sur. Outcomes after assisted reproductive technology in women with cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod, 2023.
3. The ESHRE Guideline Group od Female Preservation. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Rep Open, 2020.
4. Pai HD i sur. Oocyte cryopreservation – current scenario and future perspectives: a narrative review. J Hum Reprod Sci, 2021.

5. Boutas I i sur. Breast cancer and fertility preservation in young female patients: a systematic review of the literature. Clin. Pract., 2023.
6. McClam M i Xiao S. Preserving oocytes in oncofertility. Biol of Reprod., 2022.
7. Cobo A i Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril., 2011. Kuwayama M i sur. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. Reprod Biomed Online. 2005.
8. American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013.
9. Mertes H i Pennings G. Social egg freezing: for better, not for worse. Reprod Biomed Online. 2011.
10. Cil AP i sur. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. Fertil Steril. 2013.
11. Smith GD i sur. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. Fertil Steril. 2010.
12. Waldby C. Oocyte cryopreservation: social and clinical perspectives. In: Parry B, Dufty N, editors. Cryopreservation in reproductive medicine. Cambridge: Cambridge University Press; 2015.
13. Goold I i Savulescu J. In vitro fertilization (IVF) and the commodification of human reproduction. Bioethics. 2009.
14. Noyes N i sur. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online. 2009.
15. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. 2018.
16. Doyle JO i sur. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous *in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. Fertil Steril 2016*.
17. Rienzi L i sur. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: An observational longitudinal cohort multicentric study. Hum Reprod 2012.