

Transplantacja tkanki jajnikowej u kobiet: obecny stan medyczny i regulacje prawne w Stanach Zjednoczonych

Transplantation of ovarian tissue in women: current medical status and legal regulations in United States

IZABELA JACH-MĘCZEKALSKA^{1/}, BŁAŻEJ MĘCZEKALSKI^{2/}

^{1/} Studium Doktoranckie, Katedra Doktryn Polityczno-Prawnych i Filozofii, Wydział Prawa i Administracji, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

^{2/} Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Układ rozrodczy pełni szczególną rolę w życiu zarówno kobiety, jak i mężczyzny. Specyficzne sytuacje medyczne powodują, że płodność u kobiety może mieć miejsce tylko po transplantacji organów układu rozrodczego. W zakresie transplantacji organów układu rozrodczego można mówić o transplantacji tkanki jajnikowej oraz transplantacji macicy. Transplantacja tkanki jajnikowej otwiera nowe możliwości w leczeniu niepłodności jak i zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników. Do roku 2014 na świecie dokonano 35 żywych urodzeń po transplantacji zamrożonej tkanki jajnikowej u kobiet.

Tranplantacja tkanki jajnikowej jest nie tylko problemem medycznym, ale podlega ścisłej regulacji prawnej. W odniesieniu do prawnych aspektów transplantacji tkanki jajnikowej występujących w Stanach Zjednoczonych należy omówić cztery regulacje prawne: Food and Drug Administration (FDA) Rules, Department of Health and Human Services Rules (DHHS), Fertility Clinic Success Rate and Certification Act (FCSRCA), Uniform Anatomical Gift Act (UAGA).

Słowa kluczowe: *transplantacja, tkanka jajnikowa, regulacje prawne, USA*

Reproductive system plays an important role in human life. Specific medical fertility problems in females can be remedied only through the reproductive organs transplantation. Regarding transplantations of reproductive organs, the ovarian tissue transplantation and uterus transplantation can be considered. The ovarian tissue transplantation gives new possibilities in the treatment of infertility and premature ovarian failure. 35 live births after frozen ovarian tissue transplantation had been reported by 2014.

The ovarian tissue transplantation is not only a medical problem but it requires specific legal regulations. There are four legal regulations concerning legal rules of ovarian tissue transplantation in the United States: Food and Drug Administration (FDA) Rules, Department of Health and Human Services Rules (DHHS), Fertility Clinic Success Rate and Certification Act (FCSRCA), Uniform Anatomical Gift Act (UAGA).

Key words: *transplantation, ovarian tissue, legal regulations, USA*

© Hygeia Public Health 2015, 50(2): 294-297

www.h-ph.pl

Nadesłano: 10.06.2015

Zakwalifikowano do druku: 18.05.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Izabela Jach-Męczałska, Studium Doktoranckie, Katedra Doktryn Polityczno-Prawnych i Filozofii, Wydział Prawa i Administracji, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza al. Niepodległości 53, Poznań
tel. 61 829 31 16, e-mail: izajach@poczta.onet.pl

prof. dr hab. med. Błażej Męczałski, Katedra i Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel. 618 419 366, e-mail: blazejmeczekalski@yahoo.com

Transplantacja

Termin transplantacja odnosi się do przeszczepienia narządu w całości lub części tkanek albo komórek z jednego ciała na inne lub też w obrębie jednego ciała [1]. Dziedzina medycyny zajmująca się transplantacjami nosi miano transplantologii.

Historycznie rzecz opisując początki i rozwój transplantologii sięgają połowy XX wieku [2]. W 1954 roku w USA dokonano pierwszego przeszczepu nerek.

Natomiast pierwszy na świecie przeszczep wątroby miał miejsce w USA w 1963 roku.

Do najczęściej przeszczepianych narządów należą: skóra, nerki, serce, wątroba, płuca, szpik. Ze względu na rodzaj przeszczepu możemy podzielić je na [3]:

– autogeniczny – odnosi się do przeniesienia własnej tkanki lub narządu biorcy z jednego miejsca na drugie, np. przeszczep skóry,

- izogeniczny – występuje wtedy gdy ma miejsce przeniesienie tkanki między osobnikami identycznymi genetycznie, np. między bliźniakami jednojajowymi,
- allogeniczny – to przeszczep zachodzący pomiędzy osobnikami różnymi genetycznie, ale pochodzący z tego samego gatunku,
- ksenogeniczny – polega na przeniesieniu tkanki lub narządów między różnymi gatunkami.

Dokonyje się również podziału biorąc pod uwagę miejsce przeszczepienia.

Przeszczep ortotropowy ma miejsce w sytuacji, gdy transplantacji narządu dokonuje się w jego miejsce anatomiczne, np. serce, płuco. O przeszczepie heterotropowym mówi się gdy dany organ przeszczepia się w inną niż anatomiczną lokalizację.

Transplantacja tkanki jajnikowej

Układ rozrodczy pełni szczególną rolę w życiu zarówno kobiety, jak i mężczyzny. Prawidłowo funkcjonujący układ rozrodczy zapewnia przekazywanie życia z pokolenia na pokolenie. Gonady żeńskie czyli jajniki stanowią organy będące źródłem gamet to znaczy komórek jajowych. W zakresie transplantacji organów układu rozrodczego można mówić o transplantacji tkanki jajnikowej oraz transplantacji macicy. Jednak transplantacja tkanki jajnikowej z punktu widzenia medycznego jest obarczona mniejszym ryzykiem niż transplantacja macicy. Ponadto zaawansowanie i postęp medyczny w zakresie transplantacji tkanki jajnikowej jest dużo większy niż w przypadku transplantacji macicy [4].

Ortotropowa transplantacja tkanki jajnikowej dotyczy przeszczepienia tkanki jajnikowej w pobliżu pierwotnego zaopatrzenia krwionośnego jajnika. Teoretycznie tego typu transplantacja umożliwi zajęcie w ciążę jeśli tkanka jajnikowa podejmie funkcję, a jajowody funkcjonują prawidłowo. Autogeniczna ortotropowa transplantacja wcześniej zamrożonej tkanki jajnika doprowadziła do wielu udokumentowanych żywych urodzeń. Ta metoda jest obecnie uznawana za najbardziej efektywną metodę transplantacji w tym zakresie.

Heterotropowa transplantacja tkanki jajnikowej odnosi się do przeszczepienia tkanki jajnika w takie miejsca anatomiczne jak przedramię oraz brzuch [5]. Tego typu transplantacja ma pewne korzystne aspekty. Unika się wykonywania chirurgii w obrębie miednicy mniejszej oraz znieczulenia ogólnego. Monitorowanie rozwoju pęcherzyków jest łatwo dostępne. Jednocześnie usunięcie przeszczepionej tkanki jajnikowej nie stanowi problemu.

W zakresie transplantacji jajników dokonuje się próby przeszczepienia całego jajnika [6]. Celem jest

zminimalizowanie utraty pęcherzyków jajnikowych spowodowanej niedokrwieniem. Tego typu transplantacja wymaga wysokiego poziomu zdolności w zakresie mikrochirurgii.

Transplantacja tkanki jajnikowej otwiera nowe możliwości w leczenie niepłodności jak i zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników [7]. Obejmuje to sytuacje kliniczne, które do tej pory nie podlegały skutecznemu leczeniu. Największa grupa pacjentek z zakresu przedwczesnego wygasania czynności jajników obejmuje pacjentki po leczeniu onkologicznym przede wszystkim z wykorzystaniem chemioterapii i radioterapii [8]. Jajnik jest bardzo wrażliwy na działanie leków cytotoksycznych, przede wszystkim z grupy alkilujących. Dotyczy to również działania promieniowania jonizującego. Według badań dawka 5-20 Gy jest wystarczająca do całkowitego wyłączenia funkcji jajnika [9].

Transplantacja tkanki jajnikowej jest obecnie najbardziej zaawansowaną procedurą dotyczącą transplantacji tkanek rozrodczych (*reproductive tissue transplants* – RTT). Procedura ta ciągle uważana jest za eksperymentalną u ludzi, ale wykazuje bardzo obiecujące wyniki kliniczne.

Octay i wsp. [10] w 2001 r. donieśli o wystąpieniu owulacji (po stymulacji gonadotropinami) w autoprzeszczepionej tkance jajnikowej u 29-letniej kobiety, która przeszła obustronne usunięcie jajników z powodu łagodnych zmian.

W 2001 r. Radford i wsp. [11] dokonali skutecznego przeszczepienia ortotropowego tkanki jajnikowej u pacjentki leczonej chemioterapią z powodu chłoniaka Hodgkina. O pełnym sukcesie można mówić w 2004 r., kiedy to pacjentka po przeszczepie autograficznym – leczona z powodu chłoniaka Hodgkina – urodziła dziecko [12]. W 2007 r. miała miejsce transplantacja tkanki jajnikowej pomiędzy siostrami – to jest przeszczep allograficzny [13]. W 2010 r. odnotowano urodziny dziecka po transplantacji tkanki jajnikowej (z podkreśleniem, że transplantacja miała miejsce 4 lata wcześniej) ale bez zastosowania procedur wspomaganego rozrodu [14].

Głównym celem zamrażania tkanki jajnikowej jest odbudowa płodności. Ta metoda obejmuje reimplantację kortykalnej tkanki jajnikowej w obrębie miednicy mniejszej (miejsce ortotropowe) lub w miejsce heterotropowe takie jak przedramię lub ściana jamy brzusznej.

W 2013 r. opublikowano pracę podsumowującą 60 ortotropowych reimplantacji zamrożonej tkanki jajnikowej dokonane przez trzy ośrodki medyczne [15]. W pracy tej doniesiono o 24 żywych urodzeniach w oparciu w opisywaną metodę. Autorzy tej naukowej prezentacji sugerują, że od tego czasu metoda orto-

topowej reimplantacji tkanki jajnikowej nie powinna być uważana za metodę eksperymentalną. Podkreślają jednak, że w najbliższej przyszłości należałoby z jednej strony poprawić technikę zamrażania tkanki jajnikowej, a z drugiej strony ulepszyć technikę reimplantacji tkanki jajnikowej. W 2014 r. naukowcy z Danii donieśli o urodzinach dziecka przez dwie kobiety, u których wcześniej dokonano reimplantacji tkanki jajnikowej [16]. Opisywane urodziny dziecka były dokonane kilka lat po autotransplantacji. Stanowi to dowód, że zamrażanie tkanki jajnikowej stanowi cenną metodę w podejściu do zachowania płodności.

Z 2015 roku pochodzi doniesienie o urodzeniu po raz pierwszy dziecka po przeszczepie własnej zamrożonej w czasie dzieciństwa tkanki jajnikowej [17]. Dokonania te wskazują na możliwość zachowania tkanki jajnikowej w czasie dzieciństwa i wykorzystania jej do przeszczepu u tej samej osoby w okresie późniejszym. Autorzy podkreślają, że do tej pory na świecie dokonano 35 żywych urodzeń po transplantacji zamrożonej tkanki jajnikowej u dorosłych.

Regulacje prawne w USA dotyczące transplantacji tkanki jajnikowej

Transplantacja jajników odnosi się do organów określanych jako *reproductive tissue transplants* (RTT). Obejmują to zarówno technologie transplantacji jak i technologie rozrodczości co powoduje wyjątkowe wyzwania w sensie prawnym. W związku z tym tego typu problem medyczny nie podlega jednej regulacji prawnej ale odnosi się do wielu aktów prawnych. W odniesieniu do prawnych aspektów transplantacji jajników Stanów Zjednoczonych należy omówić cztery regulacje prawne [18]:

- *Food and Drug Administration Rules* (FDA)
- *Department of Health and Human Services Rules* (DHHS)
- *Fertility Clinic Success Rate and Certification Act* (FCSRCA)
- *Uniform Anatomical Gift Act* (UAGA).

Zasady *Food and Drug Administration* (FDA)

FDA jest amerykańską agendą, która reguluje zagadnienie dotyczące żywności, leków oraz urządzeń medycznych, materiałów biologicznych oraz preparatów krwiopochodnych [19]. Agencja ta powstała w 1906 roku. Przepisy FDA określają również postępowanie z organami przeznaczonymi do transplantacji. Wymienia się takie komórki ludzkie i tkanki, jak: kości, ścięgna, skórę, zastawki serca, rogówkę, komórki hematopoetyczne, chondrocyty, komórki nabłonkowe, nasienie. Wyłączone są z tej regulacji ukrwione organy do transplantacji (*vascularized human organs for transplantation* – VCA). Regulacja FDA obejmuje 3 aspekty:

1. tkanki dawcy muszą być badane pod kątem możliwego źródła chorób zakaźnych
2. tkanki dawcy muszą być traktowane zgodnie z zasadami FDA
3. tkanki dawcy muszą być rejestrowane zgodnie z zasadami FDA.

Zasady *Department of Health and Human Services Rules* (DHHS)

Regulacjami prawnymi dotyczącymi narządów ukrwionych zajmuje się *Department of Health and Human Services Rules* (DHHS). Instytucja ta pracuje w oparciu o *Organ Transplant and Procurement Network* (OPTN) [20].

W 1984 r. została uchwalona Narodowa Ustawa dotycząca organów do transplantacji (*National Organ Transplant Act* – NOTA).

Przed wymienioną datą w USA nie było przejrzystego dokumentu określającego uwarunkowania prawne transplantacji. Obecnie OPTN zajmuje się transplantacją następujących organów ludzkich: nerki, wątroba, serce, płuca, trzustka, jelita. Jeśli DHHS zajmuje się transplantacją narządów rozrodczych (TRR), to czyni to w oparciu o NOTA. NOTA natomiast reguluje standardy pozyskiwania organów do transplantacji, standardy alokacji i transportu. Uzupełnieniem działania DHHS jest *United Network of Organ Sharing* (UNOS) [21], który dystrybuuje organy do transplantacji w oparciu o system punktowy odnoszący się do zasadniczych standardów. Pozostaje kwestią nie do końca jasną czy RTT są klasyfikowane jako narządy VCA i pozostają pod jurysdykcją DHHS, czy są klasyfikowane jako tkanki i pozostają pod kontrolą FDA. Oczywiście w obrębie DHHS nie wszystkie procedury zostały finalnie określone i sprawą otwartą jest ich modyfikacja. Należy zauważyć, że macica, jajniki i jądra jako narządy do transplantacji wymagają unaczynienia, mogą podlegać niedokrwieniu oraz pełnią takie same funkcje biologiczne zarówno dla biorcy jak i dla dawcy. Natomiast macica musi podlegać transplantacji jako cały organ a jajniki czy jądra mogą być transplantowane jako całe organy bądź jako fragmenty tkanek.

Fertility Clinic Success Rate and Certification Act (FCSRCA)

Instytucja o nazwie *Fertility Clinic Success Rate and Certification Act* (FCSRCA) odpowiada za regulację laboratoriów prowadzących metody wspomaganego rozrodu [22]. Zajmuje się przede wszystkim regulacjami dotyczącymi administracji i raportowania procedur. W odniesieniu do pacjentek których dotyczy transplantacja jajników organizacja ta może być przydatna w pewnym etapie przy zastosowaniu procedur *in vitro*.

Uniform Anatomical Gift Act (UAGA)

Uniform Anatomical Gift Act (UAGA) został opracowany przez *National Conference of Commissioners on Uniform State Laws* (NCCUSL) [23]. Instytucja ta reguluje donacje narządów do transplantacji od osób zmarłych. Dawcy mogą wyrazić zgodę podczas życia na przekazanie swoich organów poprzez zgodę pisemną w dokumencie prawa jazdy, wyrażenie woli lub inny prawny dokument. UAGA nie wypowiada się wprost o transplantacji narządów rozrodczych (RTT). Z drugiej strony należy zauważyć, że regulacje UAGA nie wykluczają zajmowania się RTT. Dlatego też UAGA może zajmować się procedurą pozyskiwania RTT od osoby zmarłej zarówno do celów naukowych jak i klinicznych.

Podsumowanie

Transplantacja tkanki jajnikowej stanowi ogromny postęp w medycynie rozrodo. Metoda ta podlega ciągłemu doskonaleniu – zarówno w sensie poprawy aspektów technicznych, jak i osiągnięciu większej ilości żywych urodzeń. Ważną kwestią jest opracowanie i stosowanie odpowiednich regulacji prawnych dotyczących tego typu procedury. W USA w ostatnich latach dokonuje się istotny postęp w porządkowaniu, ujednocnianiu i przystosowywaniu do wyzwań regulacji prawnych odnoszących się do transplantacji tkanki jajnikowej.

Piśmiennictwo / References

1. Da Silva IR, Frontera JA. Worldwide barriers to organ donation. *JAMA Neurol* 2015, 72(1): 112-8.
2. Shrestha B, Haylor J, Raftery A. Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review. *Transplant* 2015, 25(1): 64-9.
3. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, et al. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol* 2014, 20(18): 5363-74.
4. Platt JL, Cascalho M. New and old technologies for organ replacement. *Curr Opin Organ Transplant* 2013, 18(2): 179-85.
5. Brännström M, Díaz-García C. Transplantation of female genital organs. *J Obstet Gynaecol Res* 2011, 37(4): 271-91.
6. Nichols-Burns SM, Lotz L, Schneider H, Adamek E, et al. *Reprod Biomed Online* 2014, 29(5): 621-6.
7. Michaeli J, Weintraub M, Gross E, Ginossar Y, et al. Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int* 2012, 2012: 139193.
8. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014, 15(10): 1129-36.
9. Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2005, 131(2): 143-55.
10. Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001, 7(6): 526-34.
11. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001, 357(9263): 1172-5.
12. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004, 364(9443): 1405-10.
13. Donnez J, Dolmans MM, Pirard C, Van Langendonck A, et al. Allograft of ovarian cortex between two genetically non-identical sisters: case report. *Hum Reprod* 2007, 22(10): 2653-9.
14. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2010, 25(5): 1280-1.
15. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013, 99(6): 1503-13.
16. Macklon KT, Jensen AK, Loft A, Ernst E, Andersen CY. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation. *J Assist Reprod Genet* 2014, 31(11): 1557-64.
17. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015, pii: dev128 [Epub ahead of print].
18. Blake VK. Ovaries, testicles and uteruses, oh my! Regulating Reproductive tissue transplants. *William Mary J Women Law* 2013, 19: 353-393.
19. McAllister DR, Joyce MJ, Mann BJ, Vangness CT Jr. Allograft update: The current status of tissue regulation, procurement, processing and sterilization. *Am J Sports Med* 2007, 35(12): 2148-58.
20. US Department of Health and Human Services. Proposed rule: add vascularized composite allografts to the definition of organs covered by the rule governing the operation of the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). <http://www.federalregister.gov/articles/2011/12/16/2011-32204/organ-procurement-and-transplantation-network#p-3> (dostęp 6.01.2012).
21. United Network for Organ Sharing web site. <http://www.unos.org/> (dostęp 6.01.2012).
22. Public Law 102-493, Oct., 24, 1992.
23. Verheijde JL, Rady MY, McGregor JL. The United States Revised Uniform Anatomical Gift Act (2006): New challenges to balancing patient rights and physician responsibilities. *Philos Ethics Humanit Med* 2007, 2(1): 19.