

Możliwości zachowania płodności u chorych po leczeniu onkologicznym

*Ewa Telka

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Leszek Miszczyk

THE POSSIBILITY OF PRESERVING FERTILITY IN CANCER PATIENTS AFTER ONCOLOGIC TREATMENT

S u m m a r y

The oncological treatment carries the risk of loss of fertility, especially in young women who are in the reproductive period. The term oncofertility means to preserve or safeguard fertility in cancer patients. This applies not only to women in reproductive period, which must undergo oncological treatment which can cause problems or even the end of the reproductive process. This problem observes in men who are treated with testicular cancer, prostate, or lymphoma. The techniques ART (*Assisted Reproductive Technologies*), IVF (*in vitro fertilization*) and IVM (*oocytes matured in vitro*), freezing of embryos, oocytes vitrification, freezing fragments of the ovary and the donation of ova and embryos from other women.

Keys words: oncofertility, oncofertility in oncologic patients preservation, reproduction adjunctive techniques

Leczenie onkologiczne wiąże się z ryzykiem utraty płodności, szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym. Zagadnienie to jest coraz częściej omawianym problemem w onkologii. W literaturze spotykamy się często z terminem „*oncofertility*”, czyli zachowanie lub zabezpieczenie płodności u pacjentek onkologicznych (*oncofertility preservation in oncologic patients*). Dotyczy to nie tylko pacjentek w wieku rozrodczym, które muszą poddać się leczeniu onkologicznemu, co może powodować zaburzenia lub nawet zakończenie procesu reprodukcyjnego, ale również mężczyzn po leczeniu wielu nowotworów (rak jądra, prostaty, chłoniaki).

Zachowanie płodności u mężczyzn jest jednak znacznie prostsze i problem ten jest rozwiązany od wielu lat. Łatwość uzyskania nasienia, znane sposoby jego kriokonserwacji oraz dobre wyniki leczenia technikami wspomaganego rozrodu (ART) z wykorzystaniem mrożonego nasienia spowodowały, że problem ten jest od dawna rozwiązany w sposób zadowalający.

U kobiet, u których zwykle nagle zachodzi konieczność wdrożenia leczenia mogącego zaburzyć lub zakończyć procesy reprodukcyjne, ma miejsce odmienna sytuacja. Najważniejszym i pierwszoplanowym problemem jest niewątpliwie leczenie onkologiczne, które wiąże się z wieloma wątpliwościami dotyczącymi skuteczności takiego leczenia, szansą na wyleczenie, jak i na dalsze życie.

W ostatnim czasie zauważa się istotne przesunięcie okresu macierzyństwa na późniejsze lata, zbliżając się jednocześnie do granicy wieku, w którym wzrasta ryzyko chorób onkologicznych. Mimo dużego postępu jaki dokonał się w dziedzinie onkologii, transplantologii i

hematologii, dając możliwość uzyskania remisji u około 90% procesów nowotworowych, niektóre schematy leczenia systemowego powodują trwałą niewydolność jajników praktycznie u wszystkich kobiet. W przypadku wielu mniej agresywnych terapii ryzyko przedwczesnej menopauzy, jak i wygaśnięcia czynności jajników wzrasta wielokrotnie. Często problem leczenia onkologicznego dotyka młodych i bardzo młodych kobiet, które nie podjęły jeszcze decyzji o macierzyństwie.

Należy zadać sobie pytania, u jakich kobiet możemy podjąć kroki w kierunku zachowania płodności, jakie są obecnie możliwości, czy i komu możemy pomóc?

W świetle obecnej wiedzy możemy wyróżnić kilka grup pacjentek, kandydatek do strategii zachowania płodności. Do nich należą: chore przed radioterapią i chemioterapią z przyczyn onkologicznych, chore zagrożone przedwczesną menopauzą, chore z licznymi schorzeniami nieonkologicznymi wymagające leczenia operacyjnego (guzy łagodne, zapalne i graniczne jajników, endometrioza), chore z SM, chorobami autoimmunologicznymi i zespołem Turnera oraz chore pragnące odłożyć macierzyństwo na dalsze lata.

Najliczniejszą grupę tych chorych stanowią pacjentki, u których konieczne jest wdrożenie leczenia onkologicznego. Decyzja o zachowaniu płodności powinna być podjęta z chwilą ustalenia rozpoznania a jeszcze przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego lub jakiegokolwiek innego. Pacjentki z chorobami nowotworowymi muszą wstępnie odpowiedzieć sobie na szereg pytań: czy pragną zachować płodność, czy wiek chorej umożliwia wykonanie procedur zachowania płodności, czy leczenie

onkologiczne musi być przeprowadzone natychmiast, czy może być odłożone na kilka tygodni, czy pacjentka może być poddana stymulacji, a przede wszystkim czy posiada partnera zdecydowanego jako ojca przyszłego dziecka.

U chorych onkologicznych techniki wspomaganego rozrodu (ART) oparte na stymulacji owulacji wysokimi dawkami estrogenów i stymulowanym cyklu zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) nie mogą być wykonane ze względu na ich wpływ na rozwój choroby (nowotwory estrogenozależne – rak piersi, trzonu macicy, jajnika) lub pogorszenie stanu zdrowia. Poza tym konieczność szybkiego wdrożenia leczenia onkologicznego może uniemożliwić przygotowanie i przeprowadzenie pełnego cyklu IVF. W tym przypadku trzeba liczyć się z możliwością przeprowadzenia takiej procedury w trybie nagłym.

Do technik wspomaganego rozrodu (ART) należą techniki: IVF (zapłodnienie pozaustrojowe) i IVM (dojrzwienie komórek jajowych w warunkach *in vitro*), zamrażanie zarodków, wityfikacja komórek jajowych, zamrażanie (wityfikacja) fragmentów jajnika, jak i dawstwo komórek jajowych i zarodków od innych pacjentek.

IVF (zapłodnienie pozaustrojowe) nie może być wykonane u pacjentek onkologicznych i nie jest u nich dominujące. Ta metoda może być wykonana u wszystkich pacjentek nieonkologicznych i w sytuacjach, kiedy dostępny przedział czasowy do przeprowadzenia tej procedury wynosi co najmniej kilka tygodni. W 2003 roku po raz pierwszy Oktay przedstawił protokół stymulacji do IVF u pacjentek z rakiem piersi połączony z podawaniem tamoksifenu, gonadotropin oraz antagonisty GnRh. Chore poddano stymulacji między operacją nowotworu a rozpoczęciem chemioterapii. Uzyskane metodą ICSI (docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika) zarodki były zamrażane w stadium zygoty. Ze względu na aspekt czasowy stymulacja antagonistą GnRh wydaje się korzystniejsza. Włączenie tamoksyfenu lub letrozolu powoduje niższe wzrosty stężenia estradiolu w przebiegu stymulacji.

IVM (dojrzwienie komórek jajowych w warunkach *in vitro*) – jej podstawą jest uzyskanie niedojrzałych oocytów GV, które następnie poddawane są dojrzwieniu w warunkach *in vitro*, stosując specjalne techniki hodowli. Cały cykl IVM może być przeprowadzony bez jakiegokolwiek stymulacji farmakologicznej. Jedynym podawanym lekiem (nie u wszystkich pacjentek) jest hCG wstrzykiwane 36 godzin przed pobraniem komórek jajowych. W przypadku większego odstępu czasu, nawet kilku tygodni, pacjentka jest monitorowana tak, że punkcja jest wykonywana w fazie folikularnej. Pęcherzyk dominujący o średnicy 12 mm jest sygnałem do podania hCG. W przypadku konieczności wykonania natychmiastowego zabiegu (w ciągu kilku dni), punkcję można wykonywać w każdej fazie cyklu, a nawet dwukrotnie w ciągu tego samego cyklu. Pobrane oocyty GV po ich dojrzeniu wityfikuje się bądź zapładnia i zamraża w stadium zygoty (2PN).

Zamrażanie zarodków – kriokonserwacja zarodków pozwala uniknąć ich zniszczenia i w optymalny sposób wykorzystać ich potencjał. Jest to obecnie zaakceptowana i integralna część większości programów zapłodnienia pozaustrojowego. Możliwość uzyskania ciąży z zarodków podanych po rozmrożeniu, jak i w przypadku świeżych

transferów jest podobna. W czasie kriokonserwacji zarodki przetrzymywane są w ciekłym azocie w temperaturze minus 196 stopni Celcjusza. Obecnie nadal dominuje technika tzw. powolnego zamrażania z użyciem różnych krioprotektantów. Zarodki zamrażane są w 3 stadiach rozwojowych: jako zygoty 2PN w 1 dobie po zapłodnieniu, następnie jako zarodki rozwojowe 4-8-komórkowe w 2 lub 3 dniu hodowli i w stadium blastocysty w 5 dniu hodowli.

Wyniki z różnych ośrodków amerykańskich wskazują, że wskaźnik ciąży na cykl z wykorzystaniem rozmrożonych zarodków wynosi od 20 do 35%, osiągając wynik 40-50% w wąskich grupach pacjentek. W odniesieniu do strategii zachowania płodności preferowane jest zamrażanie zarodków w stadium 2PN (zygoty).

Wityfikacja komórek jajowych – nowa technika zamrażania komórek jajowych polegająca na bardzo szybkim zamrażaniu komórek jajowych, umieszczonych uprzednio w krioprotektancie o wysokiej osmolarności. Komórki jajowe z powodu swoich dużych rozmiarów są szczególnie narażone na uszkodzenia w czasie zamrażania i rozmrażania. Główną przyczyną uszkodzenia zamrożonych oocytów jest tworzenie kryształów lodu w obrębie oocytu i poza nim, stwardnienie osłonki przejrzystej, jak i zaburzenia struktury wrzeciona podziałowego. Obecnie szansa na zajście w ciążę przypadająca na 1 komórkę jajową wynosi 2%. Wityfikacji mogą być poddane komórki jajowe z cykli stymulowanych (dojrzałe), jak i z cyklu IVM (niedojrzałe po uzyskaniu dojrzałości).

Zamrażanie (wityfikacja) fragmentów jajnika – pobranie fragmentów jajnika w celu ich późniejszej reimplantacji, wykonywane jest od wielu lat. Po zakończeniu leczenia choroby podstawowej ponownie wszczepia się rozmrożone fragmenty. Implanty jajnikowe umieszcza się w obrębie jajnika (ortotropowo) lub poza jajnikiem (heterotropowo). Dotychczas obie te techniki nie znalazły szerszego zastosowania ze względu na trudności na każdym etapie tych procedur: konieczność wykonania 2 zabiegów operacyjnych (pobrania oraz powtórnego wszczepienia fragmentów jajnika), co może wiązać się z ryzykiem odnowienia procesu chorobowego, oraz wpływ zamrożenia (hipoksji) na stan implantów, a tym samym na redukcję liczby pęcherzyków (od 50 do 90%). Konieczne jest równoczesne miejscowe pobudzenie angiogenezy i neowaskularyzacja implantów.

Dawstwo komórek jajowych i zarodków – u pacjentek po leczeniu onkologicznym, u których doszło do niewydolności jajnikowej, wykorzystanie pochodzących od innej pacjentki-dawczyni komórek jajowych lub zarodków było do niedawna jedyną metodą zajścia w ciążę i urodzenia zdrowego dziecka. U tych chorych, które planują macierzyństwo, po zakończeniu leczenia onkologicznego należy dokonać oceny rezerwy jajnikowej (FSH, AMH – hormon antymüllerowski). Pacjentki z wysokim poziomem FSH i małą liczbą pęcherzyków, u których nie pobrano własnych komórek jajowych lub zarodków, mogą liczyć jedynie na dawczynię komórek jajowych lub zarodka.

W świetle obecnych możliwości, wydaje się, że dominującą procedurą jest IVM z wityfikacją dojrzałym komórek jajowych, szczególnie u pacjentek leczonych onkologicznie, które nie mogą być poddane stymula-

cji z przyczyn medycznych lub czasowych. Podobnie, dla większości z nich podjęcie decyzji o zamrożeniu zarodków nie jest możliwe z przyczyn osobistych (brak partnera, niepewność co do wyników leczenia onkologicznego).

Endometrioza – choroba nieonkologiczna, o niejasnej etiologii, ze wznowami po kolejnych zabiegach operacyjnych, rozsiewem w okolicy narządu rodnego i przerzutami odległymi w jelitach, pęcherzu moczowym, gdzie najczęściej rozważa się strategię zachowania płodności. Wszystkie obecnie stosowane schematy leczenia, bardziej lub mniej radykalne, skojarzone (operacja i analogi GnRh) lub monoterapia prowadzą jedynie do czasowego zahamowania procesu chorobowego. Dołączając do tego złożone procesy immunologiczne, niesprzyjające mechanizmom rozrodczym, szanse pacjentki na zajście w ciążę są bliskie zeru. Każda pacjentka z rozpoznaniem endometriozy w II i III stopniu zaawansowania powinna uzyskać informacje o możliwościach i metodach wspomaganego rozrodu lub zachowania płodności. Chore pragnące zajść w ciążę powinny szybciej przystępować do leczenia metodami wspomaganego rozrodu ART. Pacjentki, które muszą odłożyć macierzyństwo, powinny rozważyć zabezpieczenie komórek jajowych lub zarodków na przyszłość, zanim choroba rozwinię się w stopniu uniemożliwiającym podjęcie jakiegokolwiek terapii.

Podsumowując problem zachowania płodności u kobiet, obecnie można wykorzystać wszystkie niezbędne metody, jak: IVF-ICSI, IVM-ICSI oraz wityfikację zarodków i zamrażanie oocytów. Możliwe jest to do przeprowadzenia jedynie przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów z dziedzin: onkologii, ginekologii, medycyny perinatalnej i chorób wewnętrznych. Każda pacjentka, szczególnie leczona onkologicznie, musi być rozpatrywana indywidualnie, mieć jasno i zrozumiale przedstawione możliwości zachowania płodności, jak i techniki wspomaganego rozrodu. Niezwykle istotna jest metoda przechowywania materiału biologicznego, włącznie z sytuacją niekorzyst-

nego przebiegu choroby podstawowej. Jest to bardzo ważne szczególnie u chorych zagrożonych utratą czynności jajników. □

Piśmiennictwo

1. Al-Hasani S, Ozmen B, Dietrich K et al.: Three years of routine vitrification of human zygotes: is it still to advocate slow-rate freezing? *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 288-293.
2. Chan C: Pregnancy after human oocyte cryo-preservation. *Lancet* 1986; 1: 884-886.
3. Demeestere I, Simon P, Buxant F et al.: Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: Case Report *Hum. Reprod* 2006; 21: 2010-2014.
4. Huang J, Buckett W, Gilbert L et al.: Retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: a case report on a new strategy of fertility preservation in women with borderline ovarian malignancy.
5. Huang J, Tulandi H, Holzer H et al.: Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: care report. *Human Reproduction* 2008; 23(2): 336-339.
6. Jain J, Fritz M: Czy procedura mrożenia komórek jajowych zasługuje na to, aby stała się punktem zainteresowania klinicystów? *Ginekologia po Dyplomie* 2008; (1) 69-74.
7. Loutardi KE, Kolibianakis EN, Tarlatzis BC et al.: Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 2: 345-378.
8. Lurie RH: *Oncofertility, Fertility Preservation for cancer Survivals*. Springer 2007.
9. Oktaj K, Bayuk E, Yermakova I et al.: Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Human Reproduction* 2003; 18: 90-95.
10. Oktaj K, Demirtas E, Tan S et al.: In vitro maturation of germinal vesicles recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertility and Sterility* 2008; 89: 228.
11. Oktaj K, Cil AP, Veeck L et al.: Comparative efficiency of IVF between frozen-thawed and fresh oocytes, a meta-analysis. *Fertil Steril* 2005; 84 (suppl. 1): 547.
12. Revel A, Schenker J: Ovarian tissue banking for cancer patients: is ovaria cortex cryopreservation presently justified? *Human Reproduction* 2004; 19: 14-19.
13. Rokicki T: Dojrzewanie komórek jajowych w warunkach *in vitro*. *Ginekologia po Dyplomie* 2008; (10): 23-27.

otrzymano/received: 09.05.2011
zaakceptowano/accepted: 30.05.2011

Adres do korespondencji:

*Ewa Telka

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże AK 15, 44-101 Gliwice
e-mail: etelka@io.gliwice.pl