Vliv onkologické léčby na lidskou reprodukci

Impact of Oncological Treatment on Human Reproduction

Huser M.[1], Šmardová L.[2], Ventruba P.[1], Mayer J.[2]

[1] Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno
[2] Interní hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Jedním z častých trvalých následků onkologické léčby v reprodukčním věku bývá neplodnost. Cílem práce je shrnutí současných poznatku o vlivu základních modalit onkologické léčby na lidskou reprodukci. V článku je popsán vliv radioterapie, chemoterapie a chirurgické léčby v malé pánvi na reprodukční schopnosti mužů a žen. Chemoterapie i radioterapie redukují folikulární ovariální rezervu, která je hlavním determinujícím faktorem předčasného ovariálního selhání. Jsou představeny moderní ukazatele ovariální rezervy, které mohou v běžné klinické praxi významně pomoci při zhodnocení míry rizika poškození gonadálních buněk v důsledku onkologického onemocnění či jeho kurativní léčby. Pokud je u onkologického pacienta ve fertilním věku dobrá šance na trvalé vyléčení nádorového onemocnění, je možné zvážit některou z moderních technik reprodukční ochrany ve spolupráci s odborníky v oblasti reprodukční medicíny.

Klíčová slova

neplodnost – chemoterapie – radioterapie – předčasné ovariální selhání

Summary

Infertility is one of the most common permanent implications of oncology treatment of patients in reproductive age. The aim of this paper is to summarize current knowledge about the impact of basic modalities of oncology treatment on human reproduction. The authors describe the influence of chemotherapy, radiotherapy and pelvic surgery on the reproductive functions of men and women. Both chemotherapy and radiotherapy diminish the ovarian reserve of follicles, which is the main determining factor of premature ovarian failure. Modern markers of ovarian reserves are introduced, which in common clinical practice can effectively help to evaluate the risk of irreversible damage to the gonadal cells done by oncological disease or its curative treatment. If there is a good chance to permanently cure malignant disease in an oncological patient of fertile age, it is advisable to consider new modern techniques of reproductive protection in cooperation with reproductive medicine specialists.

Key words

infertility – chemotherapy – radiotherapy – premature ovarian failure

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, pruducts, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Martin Huser, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
LF MU a FN Brno
Obilní trh 11
602 00 Brno
e-mail: martin.huser@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 7. 2. 2010
Přijato/Accepted: 29. 3. 2010

Úvod

Mezi časté a dlouhodobé nežádoucí účinky onkologické léčby patří neplodnost. Validní data o incidenci neplodnosti po onkologické léčbě obecně jsou v dostupná literatuře nedostatečná. U vybraných dobře léčitelných malignit existují data sledující porodnost žen po ukončení protinádorové léčby, jejich vypovídající hodnota je ovšem velmi heterogenní. Zajímavá je retrospektivní studie MORHO českých autorů Fridrichové et al, která sleduje vliv léčby Hodgkinova lymfomu (HL) na porodnost těchto žen v období 25 let. Studie sledovala fertilitu u celkem 172 žen, po 25 letech jich přežívalo celkem 96 (56 %). Z nich porodilo celkem 34 žen (35 %) a narodilo se celkem 75 dětí (2,2 dětí za jednu ženu). Více než polovina vyléčených žen (65 %) děti neměla, a mohly tedy trpět nechtěnou neplodností [1].

Neplodnost může být indukována chemoterapií, radioterapií, operační léčbou nebo nejčastěji kombinací těchto modalit. Předčasná neplodnost a dřívější nástup menopauzy či andropauzy má významný vliv na kvalitu života pacienta a na jeho vnímání sebe sama. Pro pacienta se jedná o podstatný problém, protože většina z nich ve svém produktivním věku očekává normální reprodukční život.

Samotná přítomnost a růst nádoru ovlivňuje funkci některých endokrinních orgánů a žláz. Velmi citlivým ukazatelem zdravotního stavu pacienta je kvalita a počet spermií v testes mužů. Zhoršení spermiogramu může být jedním z prvních symptomů závažného onemocnění. Mezi nejčastější nádory vyskytující se v reprodukčním věku u mužů patří testikulární nádory a maligní lymfomy, zejména Hodgkinův lymfom (HL). Je známo, že muži s lymfomy trpí ještě před zahájením onkologické léčby poruchami spermatogeneze, přestože hodnoty gonadotropinů zůstávají v normě [2]. Úbytek normálních spermií nekoreluje u pacientů s HL se stadiem onemocnění a tkáň testes neobsahuje nádorové buňky. Tyto poruchy spermatogeneze jsou vysvětlovány imunitními mechanizmy – změnou poměru subpopulací lymfocytů inhibujících a stimulujících spermatogenezi [3]. Také pacienti s testikulárními nádory mají před zahájením léčby významné poruchy ve spermiogramu. Mezi neplodnými muži je poměrně vysoká incidence (cca 1 %) carcinoma in situ testes [4]. Poruchy spermatogeneze u testikulárních nádorů jsou vysvětlovány zejména autoimunními (protilátky proti spermiím) a endokrinními mechanizmy (elevace lidského choriového gonadotropinu, alfa-fetoproteinu, estradiolu nebo luteinizačního hormonu).

Validní zhodnocení míry rizika poškození gonadálních buněk v důsledku onkologického onemocnění či jeho léčby je často těžký oříšek pro pacienta i pro jeho lékaře. Situaci ztěžuje zejména nedostatek spolehlivých a dostatečně přesných prognostických faktorů. Cílem této práce je shrnutí současných poznatků o vlivu základních modalit onkologické léčby na lidskou reprodukci. Tyto údaje mohou pomoci lékařům i jejich pacientům odhadnout míru rizika poškození reprodukčních funkcí v důsledku onkologické léčby a případně navrhnout pacientovi možnost prevence tohoto poškození pomocí klinicky zavedených preventivních postupů či nových experimentálních metod asistované reprodukce.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba v pánvi a tříselném kanále významným způsobem ovlivňuje fertilitu mužů i žen. U mužů způsobuje zejména neurogenní dysfunkce, jako poruchy erekce a ejakulace. Nejčastěji se jedná o neschopnost ejakulace či retrográdní ejakulaci do močového měchýře. V těchto případech významně pomáhají moderní metody léčby mužské neplodnosti. Jen jedna spermie stačí na oplození oocytu pomocí metody intracytoplazmatické injekce spermie (ICSI). Pacienti po jednostranné orchiektomii (většinou pro maligní tumor) mají oligospermii zhruba v polovině případů a dochází u nich k elevaci gonadotropinů, zejména luteinizačního hormonu (LH). Jejich šance na spontánní koncepci rapidně klesá, a jsou tedy častými klienty center asistované reprodukce [2].

Ženy po chirurgických zákrocích na ovariu mají významně sníženou ovariální rezervu primordiálních folikulů. Po jednostranném odstranění ovaria nebo jeho části nebývá menstruační cyklus ženy narušen. Zbývající ovariální tkáň je schopna zvýšit produkci ovariálních steroidů. Často však dochází k přechodnému či trvalému zvýšení hladin gonadotropinů, zvláště folikulostimulačního hormonu (FSH). Zbylá zásoba ovariálních folikulů se vyčerpá dříve a ženě hrozí zvýšené riziko předčasného ovariálního selhání. Proto je vhodné ženám po chirurgické léčbě ovarií doporučit těhotenství co nejdříve. Období mateřství není vhodné v těchto případech odkládat příliš dlouho, nicméně přesná časová doporučení neexistují. Riziko předčasného ovariálního selhání závisí zejména na věku ženy a na rozsahu chirurgického výkonu. Navíc v těchto případech existuje výrazná individuální variabilita.

Radioterapie

Radioterapie se využívá v léčbě mnoha malignit, buď samostatně, či v kombinaci s chemoterapií a chirurgickou léčbou. Germinální buňky jsou velmi citlivé na ionizující záření, které ireverzibilně poškozuje jejich DNA. Riziko poškození funkce gonád závisí zejména na věku, dávce záření a místu ozáření. Největší riziko představuje léčba nádorů pánevní oblasti, tedy ovarií, testes, dělohy, močového měchýře či tlustého střeva a konečníku. Významné riziko existuje také při léčbě nádorů mozku a míchy nebo po celotělovém ozáření (total body irradiation – TBI), které se používá u maligních lymfomů a leukémií v rámci přípravných režimů před transplantací kostní dřeně (bone marrow transplantation – BMT). Míru poškození gonadálních buněk je možné ovlivnit radiačními štíty na oblast pánve či testes. V případě nutnosti kombinace radioterapie s chemoterapií je prognóza quod fertilitatem ještě horší.

Po ozáření oblasti pánve u mužů můžeme vidět dočasnou oligospermii po dávce 0,2 Gy. Dávky ionizujícího záření vyšší než 2 Gy vyvolávají již ireverzibilní azoospermii. Produkce androgenů v buňkách testes bývá narušena při dávkách záření nad 20 Gy. Následkem vyšších dávek záření je azoospermie, pokles libida, nízké hladiny testosteronu, hypogonadizmus a často hyperprolaktinemie [5].

Dávka poškozující polovinu zásoby ovariálních folikulů u žen (LD50) je odhadována na 4 Gy. U žen do 40 let věku bývají všechny ovariální folikuly zničeny po dávce záření kolem 20 Gy. U starších žen stačí ke zničení folikulárního poolu mnohem menší dávka záření – jen 6 Gy [6]. Bath et al studovali riziko předčasného ovariálního selhání u žen, které v dětství musely podstoupit celotělové ozáření. Průměrná dávka záření byla 4 Gy a 6 z 8 těchto žen byl postiženo ovariálním selháním [7]. Ozařování ve více frakcích poškozuje ovariální buňky asi o 25 % méně. V těchto případech u pacientky nedojde k ireverzibilnímu poškození vaječníku s trvalou amenorhoe, ale tyto ženy mají významně zvýšené riziko rozvoje předčasného ovariálního selhání. Relativní riziko (RR) vzniku předčasného ovariálního selhání po ozáření dávkou 20 Gy je pouze 1,02. Ovšem při dávkách záření nad 35 Gy toto riziko roste na 3,27 [8].

Chemoterapie

Gonadální buňky jsou velmi citlivé na chemoterapii. Jejich poškození je jedním z nejčastějších pozdních vedlejších efektů tohoto typu léčby. Míra poškození fertility závisí na typu nádorového onemocnění, věku pacientky, druhu použitého cytostatika v rámci léčebných protokolů a dosažení jeho kumulativní dávky. Cytostatika můžeme rozdělit podle mechanizmu jejich účinku do několika základních skupin – alkylační látky, antimetabolity, antimitotika (blokátory tvorby buněčných mikrotubulů), interkalační látky, radiomimetika (blokátory reparačních mechanizmů nukleových kyselin), blokátory topoizomerázy a další specifické látky s různým mechanizmem účinku. Vedle těchto klasických cytostatik je v současné době již nemyslitelnou součástí protinádorové léčby skupina léků s cíleným účinkem proti danému typu nádorových buněk. Zaměřují se na terapeutické cíle na buněčné a molekulární úrovni a různým způsobem ovlivňují buněčnou proliferaci nádorových buněk. Většinou se nevyznačují tak závažnými nežádoucími účinky jako klasická cytostatika, nicméně spolehlivé údaje o jejich případné gonadotoxicitě zatím nejsou k dispozici [9].

Cytostatika se většinou používají v kombinaci k zajištění lepšího léčebného efektu, při použití tohoto postupu bohužel roste i riziko vzniku nežádoucích účinků. Gonadální buňky jsou citlivé nejvíce na alkylační látky a z nich zejména na cyklofosfamid (CFM). Přehled kumulativních dávek tohoto a dalších gonadotoxických cytostatik shrnuje tab. 1.

Poškození zárodečných buněk můžeme vidět nejčastěji po léčbě testikulárních nádorů (pokud je možné zachovat jedno varle), maligních lymfomů (Hodgkinův lymfom a skupina non-hodgkinských lymfomů) a sarkomů (osteosarkom, Ewingův sarkom a další). Pacienti léčení pro leukémie mívají narušenu fertilitu zejména v případě nutnosti transplantace kostní dřeně. Tato léčba, která se v terapii hematologických malignit používá zvláště v posledních dvou desetiletích, je velmi efektivní a výrazně zvyšuje šance pacienta na přežití a na trvalé vyléčení. Před samotnou transplantací kostní dřeně je nutné podání vysokodávkované chemoterapie často v kombinaci s celotělovým ozářením. V těchto případech bývá trvalé ireverzibilní poškození gonád téměř pravidlem a spontánní úprava reprodukčních funkcí po této léčbě bývá velmi vzácná [11].

Věk pacienta, zejména u žen, je nejvýznamnějším faktorem determinujícím míru gonadálního poškození. Klinické studie ukazují, že starší ženy mají významně vyšší riziko trvalého poškození ovaria po chemoterapii než jejich mladší kolegyně. Předpokládá se, že léčba chemoterapií v období před pubertou ovlivňuje reprodukční funkce méně než léčba v reprodukčním věku. Objektivní důkazy pro toto tvrzení bohužel neexistují. Protinádorová léčba způsobuje u žen zničení všech ovariálních folikulů, což vede ke vzniku předčasného ovariálního selhání. Takto postižené ženy jsou nejen trvale neplodné, ale nacházejí se i ve stavu předčasné menopauzy se všemi dlouhodobými důsledky na organizmus. Cytostatika ničí folikulární buňky ovarií urychlením procesu apoptózy. U starších žen dochází k předčasnému ovariálnímu selhání v důsledku deplece folikulů ihned po ukončení chemoterapie. U žen do 30 let věku je folikulární rezerva větší. V těchto případech, kdy nejsou zničeny všechny primordiální folikuly, dojde po chemoterapii většinou k obnovení menstruačního cyklu i procesu ovulace. Toto znovunabytí reprodukčních funkcí ženy je ovšem jen krátkodobé, protože jejich ovariální rezerva je v důsledku chemoterapie významně snížena. Obnovení menstruačního cyklu po chemoterapii tedy není přesným ukazatelem míry poškození folikulárního aparátu ovaria. Ženy po onkologické léčbě by neměly odkládat období mateřství příliš dlouho i v těch případech, kdy dojde ke spontánnímu obnovení menstruačního cyklu [12].

Tab. 1. Cytotoxický účinek chemoterapeutik na spermatogenezu. Kumulativní dávky cytostatik vyvolávající trvalou azoospermii u více než 50 % pacientů [podle 10].

cyklofosfamid	7,5 g/m^2
prokarbazin	4,0 g/m^2
chlorambucil	1,4 g/m^2
lomustin	1,0 g/m^2
cis-platina	0,6 g/m^2
carmustin	0,5 g/m^2

Další významný faktor v odhadu rizika poškození ovaria představuje typ chemoterapie. Klinické studie popisující vznik amenorhoe a předčasné ovariálního selhání po léčbě chemoterapií jsou k dispozici zejména u žen. Nejčastějším nádorem u žen je karcinom prsu. V případě podání chemoterapie jsou její součástí nejvíce metotrexát, antracykliny a cyklofosfamid. Výsledky studie Lowera et al ukazují, že původně premenopauzální ženy mají již jeden rok po ukončení léčby trvalou amenorhoe až ve 46 % případů [13]. V léčbě Hodgkinova lymfomu došlo k výraznému zlepšení šancí žen na zachování fertility v důsledku zavedení nových chemoterapeutických protokolů v posledním desetiletí. Dříve používané léčebné režimy MOPP a COPP (mechloretamin, resp. cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin a prednizon) vedly k trvalému poškození ovaria až v 60 % případů. U časných stadií této nemoci v současnosti dominuje režim ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin). Procento žen s trvale poškozenými ovarii je v tomto případě výrazně nižší – je odhadováno

Tab. 2. Riziko vzniku předčasného ovariálního selhání v závislosti na druhu použitého cytostatika [podle 18].

Cytostatikum	Alkylační látky	Deriváty platiny	Antimitotika	Antimetabolity	Radiomimetika
směrodatná odchylka*	4,12	1,85	1,45	0,75	0,59

* Směrodatná odchylka vyjadřuje míru odchylky hodnot od aritmetického průměru. Hodnota nula vyjadřuje aritmetický průměr (čím vyšší je hodnota směrodatné odchylky, tím je vyšší riziko ovariálního selhání po chemoterapii).

na 1–17 % případů [14,15]. V léčbě non-hodgkinských lymfomů je situace mírně horší, procento žen s trvalou amenorhoe se díky intenzivnější léčbě pohybuje podle dostupných studií mezi 40–65 % [16]. Pouze velmi málo informací máme o účincích moderní chemoterapie na poškození ovariálních buněk u sarkomů.

Podání cytostatik je dále běžnou součástí léčby pacientů s autoimunitními nemocemi. Pulzní terapie cyklofosfamidem se často používá u pacientů s lupus erythematodes, u nichž se rozvíjí poškození ledvin či nervové soustavy. Riziko trvalého poškození ovaria závisí v tomto případě zejména na délce léčby a pohybuje se podle dostupných studií mezi 25–40 % [17].

Většina onkologických pacientů dostává kombinovanou chemoterapii s využitím několika cytostatik s různým mechanizmem účinku. Ke zhodnocení míry rizika poškození ovarií jednotlivými druhy cytostatik je možné použít výsledky zajímavé studie na 168 pacientech, která analyzuje věkově specifické relativní riziko vzniku předčasného ovariálního selhání [18]. Toto riziko bylo obecně zhodnoceno na 34 % u všech pacientů zahrnutých do studie. Pro různé druhy použitých cytostatik je stanovena určitá směrodatná odchylka rizika ovariálního selhání (odds ratio – OR). Největší hrozbu představují v tomto případě alkylační cytostatika. Riziko vzniku předčasného ovariálního selhání v závislosti na druhu použitého cytostatika vypočítané na základě této studie dobře demonstruje tab. 2.

Vliv onkologické léčby na ovarium

Chemoterapie i radioterapie redukují ovariální rezervu, která je hlavním determinujícím faktorem ovariálního selhání. Mnoho pacientek po onkologické léčbě má několik let pravidelný menstruační cyklus, ale později může dojít k nástupu předčasné menopauzy.

Nejznámější endokrinní změnou související s věkem ženy je nárůst **hladiny folikulostimulačního hormonu (FSH) v krvi**. Nárůst začíná ve věku 35–40 let a postupně se zvyšuje až k menopauzálním hodnotám. Sérová hladina FSH 2. až 4. den menstruačního cyklu (tzv. „bazální" FSH) je známým ukazatelem ovariální rezervy a prediktorem účinnosti ovariální stimulace při léčbě neplodnosti metodami in vitro fertilizace (IVF). Nicméně existuje výrazná variabilita hodnot tohoto klinického diagnostického testu, navíc hodnoty jsou často výrazně odlišné v průběhu několika menstruačních cyklů a ovlivnitelné exogenními faktory a léky (nejčastěji hormonální antikoncepcí). Pouze relativně vysoké hodnoty FSH predikují vyčerpání ovariální rezervy, a test má tudíž jen omezenou prognostickou cenu při hodnocení šance ženy na úspěšnou fertilitu. Sérové hladiny podobného gonadotropinu **luteinizačního hormonu (LH)**, stejně jako hladiny ovariálních steroidů estradiolu a progesteronu, dostatečně nekorelují se schopnosti ženy otěhotnět, a nejsou tedy dobrými ukazateli reprodukčního potenciálu ovaria.

Glykoproteiny **inhibiny** (jak napovídá jejich název) potlačují produkci FSH v hypofýze a jsou produkovány granulozovými buňkami ovaria. Inhibin A je produkován granulozovými buňkami dominantního ovulačního folikulu, zatímco inhibin B je vytvářen v menších preantrálních folikulech. Další ovariální endokrinní působek aktivin je antagonistou inhibinů a zvyšuje produkci FSH v hypofýze. Na aktivin působí endokrinní hormon folistan, který po navázání na jeho molekulu inaktivuje jeho účinek, a tudíž zabrání nárůstu FSH v séru. Sérová hladina inhibinu B dobře koreluje s funkční rezervou antrálních folikulů v ovariu a změny sérových hladin tohoto působku jsou přesnějším a rychlejším ukazatelem poklesu ovariální rezervy než obecně známé bazální hodnoty FSH. Nicméně inhibiny nemusí být současně dobrým prediktorem úspěchu léčby metodami IVF. Pro úplnost ukazatelů funkčnosti ovariální tkáně je také nutné se zmínit o počtu antrálních folikulů do 10 mm v průměru měřených vaginální ultrasonografií na počátku menstruačního cyklu. Jedná se o poměrně citlivý a přesný ukazatel ovariální odpovědi na hormonální stimulaci, hojně užívaný v klinické praxi center asistované reprodukce [19].

V poslední době získal mnoho vědecké popularity také **anti-müllerianský hormon (AMH)**. Jedná se o glykoprotein produkovaný granulozovými buňkami preantrálních folikulů v ovariu. Je secernován od závěrečného stadia prenatálního vývoje plodu až do menopauzy. Bylo zjištěno, že AMH působí v ovariu jako inhibitor folikulogeneze v jejím časném stadiu. Mechanizmus jeho účinku spočívá v zábraně proliferace granulozových buněk, která je indukována gonadotropiny, zejména pomocí FSH. Pokles sérové hladiny AMH dobře koreluje se zvyšujícím se věkem ženy, a tyto změny je možné sledovat o několik měsíců až let dříve než u ostatních výše zmíněných hormonálních ukazatelů ovariální funkce. Ve studii Van Rooije s pacienty léčenými metodou IVF sérové hladiny AMH dobře korelovaly s počtem získaných oocytů. Naopak nízké hladiny AMH předvídaly špatnou odpověď na hormonální stimulaci [20].

Všechny zmiňované endokrinní ukazatele kromě AMH vypovídají o funkci granulozových buněk, které jsou součástí rostoucích ovariálních folikulů a podléhají regulaci mechanizmem zpětné vazby cestou hypotalamo-hypofyzární

osy. Tyto endokrinní faktory tedy nejsou ukazatelem počtu „spících" folikulů v klidovém stadiu folikulogeneze. Proto mají z hlediska sledování ovariální rezervy pouze limitovanou výpovědní hodnotu. Hodnoty AMH produkované buňkami malých primordiálních a primárních folikulů mohou být slibným prediktorem časných stadií ovariálního stárnutí [21]. Zajímavý kalkulátor ovariální rezervy využívající k výpočtu počet antrálních folikulů, objem ovaria a AMH je volně k dispozici na www.medwebtools.com.

V dostupných klinických studiích zabývajících se studiem vlivu onkologické léčby na ovariální funkce se používají většinou výše zmíněné nepřímé ukazatele ovariální rezervy. Studie neřeší možný vliv dávky ani typu cytostatika [8]. Práce sledující pokles počtu primordiálních folikulů v závislosti na dávce cyklofosfamidu jasně ukazují, že riziko poškození ovaria chemoterapií závisí zejména na typu a dávce použité látky. Rozhodně se nejedná se o závislost typu „vše nebo nic". Pokud dojde ke zničení poloviny všech primordiálních folikulů, klinicky se to nijak neprojeví a žena bude mít opět pravidelný menstruační cyklus. Bylo by možné říci, že ovaria byla chemoterapií nedotknuta, nicméně opak je pravda a po několika letech normální funkce vaječníků dojde k nástupu předčasné menopauzy.

Klinická i experimentální data ukazují, že u žen po úspěšném ukončení onkologické léčby není vhodné dlouho odkládat období otěhotnění a mateřství. Pacientky by měly otěhotnět pokud možno do několika málo let poté, co byly svým onkologem prohlášeny za vyléčené.

Onkologická léčba způsobuje změny v buňkách na úrovni DNA. Tyto genové mutace se mohou přenášet na další generace během reprodukce jedinců, kteří tuto léčbu podstoupili. Animální studie ukazují, že tato genová poškození zvyšují riziko vrozených vývojových vad u dětí vyléčených onkologických pacientů [22]. Nicméně dosud provedené humánní studie tyto obavy nepotvrzují [23]. Pro tuto diskrepanci existuje několik vysvětlení. Zmiňované studie zkoumají pouze malé soubory pacientů, a nemají proto dostatečnou výpovědní hodnotu. Navíc v období mezi ukončením onkologické léčby a koncepcí mohla nastat oprava genetických defektů fyziologickými reparačními mechanizmy. Také mohlo dojít k selekci lepšího genetického materiálu při použití metod asistované reprodukce (výběr morfologicky zdravé spermie před ICSI, prodloužená kultivace a selekce embryí). V současné době není definováno žádné optimální období, po jehož uplynutí je vhodné usilovat u onkologických pacientů o koncepci – třeba i s pomocí metod asistované reprodukce. K zodpovězení těchto otázek je nutné dlouhodobé sledování dětí onkologických pacientů.

Vliv onkologické léčby na ostatní reprodukční orgány ženy

Normální reprodukce je možná u obou pohlaví jen tehdy, pokud existuje souhra mezi činností gonád a hormonální hypotalamo-hypofyzární osou. U ženy musí být navíc zachována fyziologická funkce dělohy, a zejména receptivní schopnosti jejího endometria přijmout embryo. Těhotenství je možné docílit s pomocí moderních metod dárcovství gamet bez vlastních zárodečných buněk, ale zachování dělohy je bezpodmínečné nutné. Při absenci ovariálních steroidů je endometrium zcela inaktivní. Pokud nedojde k jeho funkčnímu poškození, je možné dodáním adekvátních dávek steroidních hormonů docílit jeho opětovné funkčnosti s následnou implantací embrya a úspěšným pokračováním těhotenství. Ženy, které podstoupily radioterapii pánve či celotělové ozáření, mají významně snížen celkový objem a prokrvení dělohy. Tyto nepříznivé změny snižují schopnost implantace embrya a zvyšují riziko potratu, předčasného porodu a narození nezralého novorozence. K obnovení fyziologických vlastností dělohy, a zvláště endometria, může pomoci dlouhodobá hormonální substituce.

Radioterapie produkuje v buňkách neopravitelné změny generováním zlomů v DNA. Dalším mechanizmem, kterým radioterapie a chemoterapie poškozuje buňky reprodukčního systému, je indukce apoptózy v buňkách. Animální studie ukazují, že tento druh toxicity je zprostředkován stejnými signály a metabolickými pochody jako fyziologická atrezie folikulů během fetálního vývoje gonád.

Degenerativní změny v důsledku chemoradioterapie na děloze, pochvě a vulvě jsou kombinací přímého poškození těchto orgánů a sekundárních změn při nedostatku steroidních hormonů. U pacientů léčených pomocí transplantace kostní dřeně může navíc dojít k reakci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease – GVHD). Tato obávaná a dosti častá potransplantační komplikace je významným způsobem zodpovědná za další poškození reprodukčního systému ženy. Jedná se zejména o atrofii ovarií, dělohy či varlat.

Radiační poškození hypotalamu či hypofýzy u obou pohlaví vede k narušení hypotalamo-hypofyzární osy a potažmo gonadální funkce. Projeví se často až několik měsíců či let po ukončení ozařování. Experimentální studie na mozkové tkáni ukazují, že hypotalamus je na toto poškození více senzitivní než hypofýza. Důvod takto rozdílné zranitelnosti obou mozkových struktur však není znám [24].

Léčba chemoterapií neovlivňuje negativním způsobem perinatální výsledky. Vyšší riziko potratu, předčasného porodu či mrtvorozenost u žen léčených dříve chemoterapií nebylo popsáno [25].

U pacientů po onkologické léčbě se setkáváme se sexuálními dysfunkcemi. Jedná se zejména o poruchy erekce a ejakulace, dyspareunii, poševní atrofie a stenózy. Jejich incidence se pohybuje mezi 25–50 % mužů i žen [26]. Příčina těchto poruch bývá z velké části psychogenní, organické poškození reprodukčních orgánů bývá spíše druhotné. Péče sexuologa a psychiatra představuje v této problematice zásadní klíč k úspěchu [27]. Léčba z pohledu gynekologa či urologa bývá většinou podpůrná a symptomatická.

Závěr

Pokud je u onkologického pacienta ve fertilním věku dobrá šance na trvalé vyléčení nádorového onemocnění, měla by být zvážena některá z technik reprodukční ochrany.

Moderní metody asistované reprodukce mohou dnes nabídnout vyléčeným onkologickým pacientům šanci na vlastní rodinu, často však za cenu kom-

promisů a nutnosti využití darovaných vajíček či spermií. V moderní reprodukční medicíně dnes existují klinické i experimentální metody, jejichž pomocí je možné významným poruchám reprodukce způsobeným onkologickou léčbou předejít nebo výrazně zmírnit jejich tíži. Tyto techniky asistované reprodukce v současnosti dokážou významným způsobem přispět k záchraně reprodukčního potenciálu mladých mužů a žen. Každá z těchto metod má však své výhody a limity. Rutinně používanou klinickou metodou je zatím stále kryokonzervace spermií u mužů a ovariální stimulace s kryokonzervací embryí u žen. Podpůrná léčba pomocí analog gonadoliberinu během chemoterapie se rovněž stává již běžně akceptovaným postupem v klinické praxi mnoha onkologických center. Techniky kryokonzervace oocytů či ovariální tkáně představují mnohdy efektivní alternativu u vybraných skupin pacientek.

Komplexní ochrana reprodukčních funkcí žen vyžaduje včasnou a úzkou spolupráci onkologického centra s pracovištěm reprodukční medicíny. V praxi je možné tuto součinnost zabezpečit vytvořením mezioborového centra ochrany reprodukce (COR). Naše pracoviště se problematice fertility onkologických pacientů věnuje dlouhodobě a COR byla na Gynekologicko-porodnické klinice LF MU a FN Brno formálně založeno v roce 2009 (www.ivfbrno.cz/cor).

Klinická praxe v této oblasti vyžaduje rychlou reakci a pomoc celého týmu odborníků ještě před zahájením léčby nádorového onemocnění. Našim pacientům poskytujeme první konzultaci v problematice reprodukční ochrany do 24–48 hod od prvního telefonického kontaktu. Jsme si vědomi toho, že závažná rozhodnutí ohledně léčby nádorového onemocnění je nutné učinit rychle. Naším cílem je seznámit pacienta s dostupnými možnostmi na záchranu reprodukčních funkcí organizmu včetně výsledků a šancí na úspěch a realizovat doporučené metody reprodukční ochrany tak, aby nedošlo ke zpoždění plánované protinádorové léčby. Poskytnutí rady a poznání v oblasti reprodukční ochrany dává pacientovi cennou pomoc k aktivnímu rozhodnutí o vlastní léčbě a je lepší než nevědomost a pasivní přijetí všech důsledku léčby nádorového onemocnění.

Všechna výše popsaná objektivní data mohou pomoci pacientovi a jeho lékaři před zahájením onkologické léčby v klinickém rozhodování, zda použít některou z moderních metod gonadální ochrany. Ze strany onkologů je rozhodně vhodné tuto podpůrnou terapii pacientovi aktivně nabídnout ve spolupráci s centrem reprodukční medicíny či přímo s centrem reprodukční ochrany.

Literatura

1. Fridrichova M, Dienstbier Z, Loučka M et al. Výsledky sledování souboru pacientů léčených pro Hodgkinovu nemoc v létech 1971 až 1996. 2. část: Fertilita po terapii. Klin Onkol 2008; 21(3): 165–168.
2. Crha I, Ventruba P, Zakova J et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. Fertil Steril 2009; 91: 2344–2348.
3. Barr RD, Clark DA, Booth JD. Dyspermia in men with localized Hodgkin's disease. A potentially reversible, immune-mediated disorder. Med Hypotheses 1993; 40(3): 165–168.
4. Spermon JR, Kiemeney LA, Meuleman EJ et al. Fertility in men with testicular germ cell tumors. Fertil Steril 2003; 79 (Suppl 3): 1543–1549.
5. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 927–943.
6. Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. Brit J Radiol 1989; 62(743): 995–998.
7. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106(12): 1265–1272.
8. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964–1988 in Ontario, Canada. Am J Epidemiol 1999; 150(3): 245–254.
9. Adam Z, Vorlíček J, Táborská E. Protinádorová chemoterapie. In: Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba, 1. vyd. Praha: Grada 2003; 295–354.
10. Schrader M, Heicappell R, Müller M et al. Impact of chemotherapy on male fertility. Onkologie 2001; 24(4): 326–330.
11. Sanders JE, Hawley J, Levy W et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. Blood 1996; 87: 3045–3052.
12. Moore HC. Fertility and the impact of systemic therapy on hormonal status following treatment for breast cancer. Curr Oncol Rep 2000; 2(6): 587–593.
13. Lower EE, Blau R, Gazder P et al. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. J Womens Health Gend Based Med 1999; 8: 949–954.
14. Josting A, Rueffer U, Franklin J et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2000; 96(4): 1280–1286.
15. Šmardová L, Král Z, Huser M et al. Damage to ovarian functions in young women treated with ABVD and BEACOPP chemotherapy for Hodgkin lymfoma. Annals of Oncology 2005; 16: 5.
16. Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J et al. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 1994; 68(3): 105–110.
17. Němec P, Huser M, Souček M. Možnosti ochrany reprodukčních funkcí u žen podstupujících léčbu cytotoxickými léky. Vnitř Lék 2008; 54(3): 191–196.
18. Meirow D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. Leuk Lymph 1999; 33: 65–76.
19. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil Steril 2002; 77(2): 328–336.
20. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. Fertil Steril 2005; 83(4): 979–987.
21. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D et al. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrin Metab 2008; 93(9): 3478–3483.
22. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Eng J Med 2005; 353(3): 318–321.
23. Hawkins MM. Pregnancy outcome and offspring after childhood cancer. BMJ 1994; 309(6961): 1034.
24. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J et al. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). Bone Marrow Transplantat 2000; 26(10): 1089–1095.
25. Green DM, Whitton JA, Stovall M et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Am J Obst Gynecol 2002; 187(4): 1070–1080.
26. Marks DI, Friedman SH, Delli Carpini L et al. A prospective study of the effects of high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation on sexual function in the first year after transplant. Bone Marrow Transplant 1997; 19(8): 819–822.
27. Vyskocil J, Poprach A, Petrakova K et al. Seminom v prvním klinickém stadiu – léčebné možnosti. Klin Onkol 2008; 21(3): 86–92.