28. ZACHOVÁNÍ FERTILITY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ A GRAVIDITA PO LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Onkologická léčba je u pacientů v reprodukčním věku spojena s rizikem vzniku gonadotoxicity a následným ovlivněním fertility. Pacienti v reprodukčním věku s nádorovým onemocněním by měli v procesu plánování léčby obdržet kompletní poradenství týkající se metod zachování fertility před zahájením onkologické léčby a v jejím průběhu a následné možnosti gravidity po jejím úspěšném ukončení. To by mělo zahrnovat diskusi o současném nebo budoucím přání pacienta založit rodinu, o šancích na budoucí početí a výsledcích těhotenství v kontextu navrhované protinádorové léčby a jejího ovlivnění plodnosti. Důležitou součástí by mělo být poučení o účinné antikoncepci v souvislosti se systémovou protinádorovou léčbou. Individualizace plánu by měla vycházet zejména ze zdravotního stavu, charakteru vlastního nádorového onemocnění, jeho rozsahu a prognózy, způsobu plánované léčby a přání pacienta. U pacientů v reprodukčním věku by mělo být doporučení týkající se možností zachování fertility součástí léčebného postupu stanoveného multidisciplinárním týmem (MDT). Optimální je v otázce zachování fertility onkologických pacientů úzká spolupráce mezi komplexními onkologickými centry (KOC) a centry asistované reprodukce (CAR).

Obecná doporučení před zahájením onkologické léčby u pacientů v reprodukčním věku:

- Před zahájením léčby u pacientů v reprodukčním věku diskutovat možný dopad systémové léčby na fertilitu, možnosti zachování fertility a otázku gravidity po dokončení onkologické léčby
- Před zahájením onkologické léčby u žen vyloučit graviditu (stanovení HCG z moči nebo krve) vzhledem k riziku poškození plodu díky teratogennímu účinku systémové léčby v prvním trimestru gravidity
- Léčba gravidních pacientek a pacientek v laktaci je soustředěna do vysoce specializovaných center se zkušeností s touto problematikou
- Poučení o účinných metodách antikoncepce před zahájením onkologické léčby (amenorhea indukovaná onkologickou léčbou nevylučuje možnost vzniku gravidity, obdobně jako ovariální suprese pomocí podávání LHRH analog s cílem prezervace ovariální funkce není antikoncepční metodou, nejvhodnější antikoncepční metodou v průběhu onkologické léčby je bariérová antikoncepce, hormonální antikoncepce není doporučena, a to ani u pacientek s HR- karcinomem prsu)
- S pacienty v reprodukčním věku konzultovat konkrétní možnosti zachování fertility, jak je specifikováno níže (kryoprezervace spermií, oocytů, embryií, podávání LHRH analog u žen, prezervace ovariální tkáně, transpozice ovariální tkáně, možnosti stínění gonád v případě plánované RT)
- Možnost zachování fertility onkologických pacientů konzultovat s CAR se zkušeností s touto problematikou
- Gravidita po ukončení onkologické léčby nezhoršuje prognózu onemocnění a nezvyšuje riziko relapsu onemocnění, optimální načasování gravidity po dokončení onkologické léčby není stanoveno, obecně je přijímán interval minimálně jednoho roku po dokončení systémové léčby
- U pacientek, které jsou léčeny hormonální léčbou a které plánují graviditu, je možné přerušení hormonální léčby (nejdříve za 18–24 měsíců po jejím zahájení – studie POSITIVE) a její následné pokračování po porodu
- U pacientek plánujících graviditu a které jsou léčeny hormonální léčbou nutné její vysazení, pozornost nutné věnovat dlouhému wash-out intervalu a teratogennímu účinku tamoxifenu (min. 3 měsíce)

Gonadotoxicita onkologické léčby a možnosti zachování fertility u mužů

Příčiny mužské neplodnosti zahrnují anatomické, endokrinní, genetické, funkční nebo imunologické abnormality reprodukčního systému. Gonadotoxicita může vzniknout následkem přímého poškození mužských pohlavních buněk, spermatogonií. Nepřímo vzniká gonadotoxicita následkem poškození podpůrných struktur spermatogeneze – Sertoliho a Leydigových buněk. Míra poškození je závislá na koncentraci systémově podaného léčiva nebo dávce radioterapie. Nejzávažnější poškození spermatogonií a zárodečného epitelu vyvolávají alkylační látky, zejména cisplatina. Působení radioterapie lokálně na oblast gonád vede již u dávky 0,1 Gy ke krátkodobému zastavení spermatogeneze. Dávky 2–3 Gy způsobují dlouhodobou azoospermii a při dávkách přesahujících 6 Gy dochází k dlouhodobé až trvalé neplodnosti. Nepřímo, po ozáření mozku, může způsobovat radioterapie poruchy spermatogeneze potlačením uvolňování gonadotropinů. Riziko vzniku azoospermie v souvislosti s protinádorovou léčbou je shrnuto v Tabulce č. 1.

Tabulka č. 1: Rizika azoospermie a neplodnosti související s léčbou u mužů

Stupeň rizika	Režim chemoterapie
Vysoké riziko	**Alkylační cytostatika** (cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, lomustin, prokarbazin, melfalan, busulfan)
Střední riziko	**Alkylační cytostatika** (cisplatina <0,6 g/m^2, oxaliplatina, karboplatina, dakarbazin) **Antracykliny** (doxorubicin) **Antimetabolity** (gemcitabin)
Nízké riziko	**Vinka alkaloidy** (vinkristin, vinblastin) **Inhibitory topoizomeráz** (etoposid) **Protinádorové antibiotika** (bleomycin, mitomycin-C) **Antimetabolity** (metotrexát)
*Neznámé riziko	**Imunoterapie** (anti PD-1/PD-L1 terapie, anti CTLA-4 terapie) **Cílená terapie** (TKI) **Taxany** (paklitaxel, docetaxel) **Inhibitory topoizomeráz** (irinotekan, topotekan) **Antimetabolity** (fluorouracil)

**S ohledem na chybění dat a nemožnost vyloučení přímého nebo nepřímého poškození gonád je vhodné tyto pacienti informovat o riziku gonadotoxicity a možnostech zachování plodnosti.*

Zachování plodnosti mužů

Kryokonzervace spermií je široce dostupná a standardní metoda pro zachování reprodukčního potenciálu u mužů pro použití v rámci metod asistované reprodukce. Měla by být nabídnuta před zahájením léčby kvůli možným genetickým abnormalitám ve spermiích po vystavení chemoterapií nebo radioterapií. Úspěšnost využití kryokonzervovaného spermatu v procesu dosažení těhotenství dosahuje hodnot kolem 50 %. Dlouhodobé skladování kryokonzervovaného spermatu nekoreluje s horšími výsledky nebo kvalitou rozmrazeného spermatu. V případě, že nelze nalézt žádné spermie ve vzorku spermatu je možné provést testikulární extrakci spermií (TESE). Jedná se o mikrochirurgický zákrok, v rámci kterého se spermie získají přímo z tkáně varlete. Hormonální terapie typu agonistu/antagonistu LHRH, antiandrogenu nebo progestinu neprokázala protektivní efekt stran zachování gonadální funkce mužů.

Gonadotoxicita onkologické léčby a možnosti zachování fertility u žen

Problematika zachování fertility a možnosti následné gravidity po úspěšném ukončení onkologické léčby se týká dominantně pacientek s časným karcinomem prsu, diskutována by však měla být vždy, pokud má plánovaná onkologická léčba potenciál fertilitu ovlivnit.

Systémová onkologická léčba a radioterapie má dopad na fertilitu a může způsobit ovariální selhání s následnou amenorheou, postmenopauzální stav a infertilitu. Ovlivnění fertility je způsobeno snížením ovariální rezervy v důsledku onkologické léčby, hormonálními změnami nebo anatomickým či funkčním poškozením reprodukčních orgánů. K obnovení ovariální funkce po ukončení onkologické léčby může dojít bezprostředně nebo i v odstupu několika měsíců po jejím ukončení. Menstruace může být přítomna i u pacientek s ovariálním selháním. Ovariální rezerva může být hodnocena pomocí stanovení hladin anti-Mulleriánského hormonu (AMH). Nejvýraznějšími faktory, které ovlivňují riziko vzniku ovariálního selhání, jsou věk pacientky při zahájení onkologické léčby a její typ, respektive složení systémové terapie. Největší riziko (> 80 %) je spojeno s léčbou hematoonkologických pacientek (transplantace hematopoetických kmenových buněk s předcházející myeloablativní léčbou s alkylačními cytostatiky) a dále pak s radioterapií (> 6 Gy na oblast zahrnující ovaria). U pacientek s karcinomem prsu ≥ 40 let je vysoké riziko ovariálního selhání a amenorhey spojeno s léčbou 6 cyklů CMF, FEC, FAC nebo TC. Střední riziko (20–80 %) vzniku ovariálního selhání je u pacientek s karcinomem prsu spojeno s nejčastěji používanými neo/adjuvantními režimy (4×AC/EC, 4×AC/EC→taxán, 4×dd AC→dd taxán). U pacientek s lymfomy je střední riziko spojeno s léčbou BEACOP/eskalovaný BEACOP, CHOP nebo DA-EPOCH). U pacientek s kolorektálním karcinomem v reprodukčním věku je obdobné riziko vzniku ovariálního selhání popisováno při léčbě režimem FOLFOX, zvláště pak u pacientek ≥ 40 let. U pacientek mladších 35 let se většinou riziko vzniku ovariálního selhání a následné ame-

norhey pohybuje do 20 %. V případě použití platinových derivátů a taxánů není riziko jednoznačně stanoveno, obdobně jako není riziko jednoznačné vyjádřeno v případě použití jakékoliv cílené/biologické terapie, konjugátů monoklonálních protilátek a cytostatik nebo imunoterapie.

Možnosti zachování fertility u onkologických pacientek

Prezervace oocytů/embryí a ovariální tkáně

Jedná se o bezpečnou a účinnou metodu, která je prováděna ve spolupráci s CAR před zahájením onkologické léčby. V případě prezervace oocytů/embryí je třeba počítat s určitým zpožděním v důsledku stimulace s následným provedením odběru oocytů, většinou se jedná o cca 14 dnů. Ovariální stimulace je u pacientek s karcinomem prsu bezpečná, není spojena se zvýšením rizika či zhoršením prognózy onemocnění. Může být prováděna u všech podtypů karcinomu prsu, včetně hormonálně dependentního onemocnění. Ovariální stimulace může být zahájena v jakékoli fázi ovariálního cyklu (random start ovarian stimulation protocols). Používány jsou speciální stimulační protokoly s gonadotropiny, u pacientek s hormonálně dependentním onemocněním je docíleno redukce hladin estradiolu za použití inhibitorů aromatázy (např. letrozol 2,5mg 2× denně), což redukuje hladinu estradiolu o více než 50 %. U pacientek léčených vysoce gonadotoxickými režimy je ke zvýšení účinnosti metod zachovávajících fertilitu možná kombinace kryoprezervace oocytů/embryí s laparoskopickým odběrem ovariální tkáně. Doba potřebná k provedení této kombinované metody je cca 2,5 týdne. Kryoprezervace oocytů/embryí je preferována u pacientek mladších 40let, které budou léčeny gonadotoxickou protinádorovou léčbou a které si přejí zachování fertility.

Transpozice ovariální tkáně a stínění v průběhu radioterapie

Jedná se o dvě možnosti zachování fertility u pacientek před radioterapií na oblast pánve. Před zahájením radioterapie je laparoskopicky provedena transpozice ovarií. Možné je provedení transpozice pouze jednoho ovaria, avšak lepších výsledků je dosahováno při transpozici obou ovarií. Po provedení RT je možné přenést ovaria zpět do původní lokalizace. Stínění ovarií v průběhu RT pomocí olověných bloků je další možnou metodou zachování fertility a redukuje dávku záření na 4–5 Gy. Stínění ovarií je indikováno u pacientek mladších 40 let, u kterých je plánováno provedení radioterapie na oblast pánve (cervikální karcinom, karcinom rekta, anální a vaginální karcinom, Ewingův sarkom).

Použití LHRH analog

Cílem použití LHRH analog v průběhu systémové léčby je snížení rizika ovariálního selhání u premenopauzálních pacientek. Zahájení aplikace LHRH analog je doporučeno minimálně 1 týden před zahájením systémové terapie a následně v průběhu celé doby jejího podávání. Nejvíce dat o efektivitě ovariální suprese pochází z klinických studií u pacientek s karcinomem prsu, důkazy o efektivitě tohoto postupu jsou i u pacientek s hematologickými malignitami. Data z klinických studií prokazující benefit tohoto postupu u jiných solidních nádorů jsou však limitovaná. Metaanalýza 5 hlavních studií hodnotících benefit podávání LHRH analog u pacientek s karcinomem prsu (N = 873) prokázala snížení rizika vzniku ovariálního selhání z 30,9 % na 14,1 % a zvýšení počtu gravidit po onkologické léčbě (37 vs 20). Léčebný efekt byl pozorován jak u pacientek s hormonálně dependentním onemocněním, tak i hormonálně negativním karcinomem prsu.

Gravidita po onkologické léčbě

Pravděpodobnost gravidity a jejího úspěšného dokončení je u pacientů po onkologické léčbě nižší než u zdravé populace. Pravděpodobnost vzniku a udržení gravidity je vysoce závislá na typu prodělaného nádorového onemocnění a věku, nejmenší je u mužů po léčbě hematoonkologických malignit a u žen po léčbě pro karcinom prsu a karcinom děložního čípku. Gravidita po onkologické léčbě je spojena s vyšším rizikem předčasného porodu, nižší porodní váhou dítěte, vyšší pravděpodobností nutností provedení SC a poporodního krvácení. Riziko těchto komplikací je větší, pokud je krátký interval od ukončení onkologické léčby po vznik gravidity. Z tohoto důvodu je obecně přijímán minimální interval v délce jednoho roku od ukončení systémové terapie. U pacientek plánujících graviditu je, zvláště v případě tamoxifenu a anti-HER2 terapie, nutný wash-out interval v délce min. 3 měsíců (tamoxifen) a 7 měsíců (anti-HER2 terapie). Gravidita po léčbě pro karcinom prsu nezhoršuje prognózu pacientek a není spojena s vyšším rizikem relapsu onemocnění. U pacientek, které jsou léčeny adjuvantní hormonální terapií a které plánují graviditu je možné a bezpečné dočasné přerušení této

léčby (minimálně po 18-24 měsících) a po porodu pokračování a dokončení plánované terapie (POSITIVE trial). Laktace po léčbě pro karcinom prsu je možná, pokud není pacientka aktivně léčena. Použití metod asistované reprodukce po ukončení onkologické léčby je možné, nicméně tento postup je spojen se signifikantně menší efektivitou ve srovnání se zdravou populací. Z tohoto důvodu je jednoznačně preferováno, pokud je to možné, začít s metodami prezervace fertility před zahájením onkologické léčby. U pacientů s hereditárními nádorovými syndromy je fertilita postižena a pravděpodobnost vzniku gravidity je nižší, než je tomu u zdravé populace (menší ovariální rezerva, vyšší četnost ovariálního selhání a předčasná menopauza). Nejsou k dispozici jednoznačná doporučení týkajících se pacientů s hereditárními syndromy vzhledem k nedostatku dat u této skupiny nemocných, obecně se ale doporučuje postupovat stejně, jako u pacientů bez patogenních zárodečných mutací. Kryoprezervace spermií a oocytů je preferovanou technikou, možností je využití metod preimplantační diagnostiky.

Literatura

1. *Lambertini M., Peccatori F. A., Demeestere I. et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, 31(12), 1664-1678.*
2. *Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006;24(18):2917-2931.*
3. *Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, et al. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2016;33(1):29-38.*
4. *Shetty G, Meistrich ML. Hormonal approaches to preservation and restoration of male fertility after cancer treatment. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34:36-39.*