

Onkofertilitet – novi trend u reprodukcijskoj medicini

Marina Šprem Goldštajn

Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Zahvaljujući uspješnim programima probira i novim protokolima liječenja, znatno je produženo preživljenje u žena oboljelih od zloćudnih bolesti pa se sve više pozornosti posvećuje poboljšanju svih oblika kvalitete života. Posebna pozornost posvećuje se očuvanju reproduktivnoga zdravlja. Danas se primjenjuju tehnike smrzavanja zametaka (embrija) i jajnih stanica (oocita), smrzavanje tkiva jajnika s kasnijom retransplantacijom, primjena analoga *gonadotropin releasing*-hormona (GnRH) uz kemoterapiju, transpozicija jajnika kod radijacijske terapije i donacija oocita. Različiti kemoterapijski protokoli, vrijeme do nastavka liječenja kemoterapijom, dob žene i postojanje partnera, determiniraju individualni pristup u očuvanju plodnosti žena s rakom dojke, najčešćim sijenom raka u žena. Očuvanje plodnosti muškaraca temelji se na relativno jednostavnima i uhodanima metodama. Najpouzdanija metoda je krioprezervacija sjemena. Rak testisa i Hodgkinova bolest najčešće su zloćudne bolesti u muškaraca u kojih se mogu primijeniti metode očuvanja plodnosti. Preporuka je da u raspravi o očuvanju plodnosti, uz oboljele, sudjeluju onkolog i reprodukcijski specijalist.

KLJUČNE RIJEČI metode očuvanja plodnosti; onkofertilitet

Zahvaljujući uspješnim programima probira i novim protokolima liječenja znatno je dulje preživljenje u žena oboljelih od zloćudnih bolesti pa se sve više pozornosti posvećuje poboljšanju svih oblika kvalitete života. Poseban je aspekt očuvanje plodnosti žena oboljelih od zloćudnih bolesti. Situacija u kojoj se žena suočava sa „za život opasnom“ dijagnozom nerijetko ne negira njezinu želju za potomstvom. Zato danas postoji poseban dio medicine koji se bavi onkofertilitetom i onkobiologijom u kojima se razvijaju nove, sigurne i učinkovite metode očuvanja plodnosti u žena oboljelih od zloćudnih bolesti.

OPĆI POKAZATELJI

Zloćudne su bolesti jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu. U zemljama Europske unije zloćudne su bolesti uzrok 20% smrti. S više od tri milijuna novooboljelih i 1,7 milijuna umrlih svake godine, zloćudne su bolesti drugi najvažniji uzrok smrtnosti i morbiditeta u Europi, odmah nakon kardiovaskularnih bolesti. Zloćudne bolesti u djetinjstvu i adolescenciji drugi su uzrok smrti u dobi od jedne do četrnaest godina u SAD-u. Najčešće vrste tumora u toj životnoj dobi jesu leukemija, tumori središnjega živčanog sustava, Wilmsov tumor, neuroblastom i non-Hodgkinova bolest. Zahvaljujući znatnom napretku u dijagnostici i liječenju zloćudnih bolesti u djetinjstvu, petogodišnje preživljenje se pove-

ćalo od 58% u razdoblju između 1975. do 1977. godine, na 80% u razdoblju od 1996. do 2003. godine.

Prema posljednjim podacima Registra za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo u 2010. godini, u Hrvatskoj je bilo ukupno 11.203 novooboljelih muškaraca i 9648 žena oboljelih od zloćudnih bolesti.¹ Iste je godine od raka u Hrvatskoj umrlo 13.482 osoba, od toga 7751 muškaraca i 5731 žena. Pet najčešćih sijenja raka, a čine ukupno 57% novih slučajeva raka u muškaraca, jesu traheja, bronh i pluća (18%), prostata (16%), kolon (9%), rektum, rektosigma i anus (7%) i mokraćni mjehur (7%). Pet najčešćih sijenja raka, a čine 53% novih slučajeva raka u žena, jesu dojka (26%), kolon (8%), traheja, bronh i pluća (7%), maternični trup (7%) i jajnik, jajovod i adneksi (5%). Kolon, rektum, rektosigma i anus zajedno, u incidenciji sudjeluju sa 16% u muškaraca i 13% u žena.¹ Od navedenog broja, njih čak 1007 muškaraca i 1038 žena potencijalni su kandidati za neku od metoda za očuvanje plodnosti. Uz rak materničnoga vrata, melanom, non-Hodgkinovu bolest i leukemiju, rak dojke spada u najčešće zloćudne bolesti žena u reprodukcijskoj dobi. Prema najnovijim podacima Registra za rak, u Hrvatskoj je 2010. godine bilo 2492 žena novooboljelih od raka dojke te 902 umrle žene.^{1,2} Unatoč znatnim pomacima u ranom otkrivanju raka dojke, od 1998. do 2008. godine uočen je trajni trend znatnoga porasta broja novooboljelih žena (od 1220 na 2472) kao i smrtnosti od raka dojke (od 670 na 902 umrle). Od

2492 novooboljele žene u 2010. godini, 25% oboljelih je u prijemnopauzi, a u reprodukcijskoj dobi je njih 15–20%, ili 401 bolesnica godišnje.² Udio novooboljelih od raka dojke raste u svim dobnim skupinama. Vrlo je važna činjenica da se zahvaljujući znatnom napretku u novim protokolima liječenja smanjuje incidencija smrtnosti, posebice u žena između 30. do 49. godine života. Upravo su te žene i mogući kandidati za neku od metoda očuvanja plodnosti.

KEMOTERAPIJA I PLODNOST

Rak dojke liječi se kirurški (mastektomija ili lumpektomija), nakon čega, ovisno o kliničkom stadiju bolesti, slijedi kemoterapija i hormonska terapija (tamoksifen, inhibitori aromataze, agonisti GnRH-a). Novi kemoterapijski protokoli smanjuju stopu recidiva za 30–40% te stopu smrtnosti za 25% u žena oboljelih od raka dojke. Vrsta i kumulativna doza citotoksičnih lijekova determiniraju stupanj oštećenja plodnosti žena oboljelih od raka dojke.³

Učestalost kemoterapijom uzrokovane amenoreje u žena s rakom dojke različita je i ovisi o dobi žene, definiciji amenoreje, protokolu liječenja i trajanju praćenja bolesnice. Alkilirajući lijekovi iznimno su gonadotoksični, oštećuju primordijalne folikule u stanju mirovanja, te su uzrok najvećeg rizika za oštećenje plodnosti. Prema Gadducci i sur. standardni protokol koji uključuje primjenu ciklofosfamida, metotreksata i 5-fluorouracila (CMF-protokol) uzrokuje amenoreju u 21–71% žena prije 40. godine, a poslije 40. godine od 40 do 100%. Prema ASCO-u (*American Society of Clinical Oncology*) CMF-protokol u žena mlađih od 40 godina uzrokuje amenoreju u 50–77% žena, a poslije 40. godine u čak 83–98% oboljelih od raka dojke.⁴ Nastala oštećenja mogu biti reverzibilna ili trajna. Ukoliko nastupe reverzibilna oštećenja, očekuje se uspostava normalnoga menstrualnog ciklusa nakon šest do deset mjeseci poslije prestanka terapije. No, u tih žena, i uz uspostavu normalnoga menstrualnog ciklusa, znatno je umanjena plodnost i menopauza nastupa ranije. Primjena citotoksičnih lijekova smanjuje funkciju jajnika uzrokujući pad broja primordijalnih folikula, pad ovarijske rezerve, pri čemu su najosjetljivije oocite i granulosa-stanice.³

Oocite su najrjeđe stanice u tijelu u kojih dolazi do trajne redukcije broja, od sedam milijuna oko 20. tjedna trudnoće, do više od 700.000 pri porođaju, da bi u dobi poslije 35. godine rezidualni broj oocita bio smanjen na 25.000 oocita. Starenjem se znatno umanjuje i kvaliteta oocita pa u više od 90% oocita u žena starijih od 40 godina nalazimo aneuploidiju. Destrukcija granulosa-stanica dovodi do pada sinteze estradiola, inhibina B i antiMüllerova hormona (AMH), što rezultira porastom razine FSH-a, aktivacijom autokrine i parakrine funkcije, aromataze, čimbenika rasta TGF- β , IGF-a te u konačnici povećanom regrutacijom folikula koji su najosjetljiviji na citotoksične lijekove. Nastala neravnoteža hormona ima za posljedicu oligomenoreju

ili amenoreju, te prijevremenu menopauzu. Uz izravno oštećenje funkcije jajnika, nastaje i oštećenje maternice, jajovoda i materničnoga vrata.⁴ U liječenju raka dojke žena u premenopauzi očuvanje plodnosti ima smisla samo onda ako intervencije i trudnoća ne utječu na recidiv ili nastanak novoga primarnog raka. Smatra se da žene oboljele od raka dojke i zbog toga liječene, nose povećani rizik za recidiv deset godina nakon završetka liječenja, pri čemu je najviši rizik za recidiv dvije do tri godine poslije kemoterapije. Nakon tri godine, žena ima 10%-tni godišnji rizik za recidiv ukoliko ima pozitivne estrogenske i progesteronske receptore.

Dosadašnja su istraživanja pokazala da kemoterapija ne povisuje rizik za fetalne anomalije, no nisu odgovorila na pitanje imaju li žene liječene citotoksičnim lijekovima povećani rizik za uterini zastoj rasta djeteta i spontane pobačaje. Novije kohortne studije pokazale su da trudnoća ne povećava rizik za recidiv i smrtnost u žena oboljelih od raka dojke u usporedbi sa ženama koje nisu zanijele. Dokazano je da 5–12% mlađih žena oboljelih od raka dojke zanese s relativnim rizikom za recidiv ili smrtni ishod od 0,20–0,80 (prosječno 0,53), s time da je manji rizik ukoliko je razmak između liječenja i trudnoće veći od dvije godine, s preporukom da je razmak od liječenja i trudnoće veći od pet godina.⁵ Zato se može zaključiti da trudnoća ima pozitivan učinak na zdravlje žene oboljele od raka dojke. Gonadotoksičnost kemoterapije rezultira ne samo neplodnošću, već i nizom drugih disfunkcija i poremećaja, koji bitno umanjuju kvalitetu života oboljele žene kao što su osteoporoza, urogenitalna atrofija, spolna disfunkcija, ateroskleroza, povećani rizik kardiovaskularnih bolesti, umanjeno kognitivnih funkcija, postmenopauzalni simptomi (vrući valovi, valunzi, nesanice, promjena raspoloženja). Zbog toga je vrlo važno odrediti rezervu jajnika prije i nakon gonadotoksičnoga liječenja. Kompromitirana funkcija jajnika očituje se oligomenorejom ili amenorejom, dvostruko povišenim vrijednostima FSH-a (≥ 20 i.j./L) i estradiola (>75 pg/mL) te sniženom razinom inhibina B i antiMüllerova hormona (AMH). Ultrazvučnim mjerenjima jajnik je manjeg volumena i smanjenog broja antralnih folikula, a endometriji je tanak i atrofičan. Danas se kao surogatni biljezi neplodnosti navode amenoreja i azoospermija.

RAK DOJKE I PRIMJENA AGONISTA GONADOTROPIN RELEASING-HORMONA (GNRH)

Brojna istraživanja ispituju ulogu primjene agonista *gonadotropin releasing*-hormona (GnRH) u ovarijskoj supresiji i očuvanju plodnosti žena s rakom dojke, samog ili u kombinaciji s adjuvantnom kemoterapijom u mladih žena s hormonski ovisnim rakom dojke. Danas se zna da agonisti GnRH-a oponašaju umanjene gonadotoksične učinke kemoterapije, stvarajući stanje kao u prepubertetu. Uzrokuju medikamentnu hipofizektomiju i ooforektomiju, „down“ regulaciju receptora za FSH i LH, smanjuju oštećenje primordijalnih folikula. Stanice

raka dojke imaju receptore za GnRH. Primjena agonista GnRH-a u žena oboljelih od raka dojke uzrokuje supresiju funkcije jajnika stvaranjem lokalnih hipogonadotropnih uvjeta, što dovodi do smanjenoga regrutiranja primordijalnih folikula iz pričuve uzrokujući tzv. zastoj folikula. U hipoestrogenim uvjetima smanjena je perverzija jajnika. Dolazi do promjene parakrinih uvjeta u folikulu, smanjena je dinamika folikulogeneze te ih se održava u latentnoj fazi. Povećava se aktivnost antiapoptičkih čimbenika, dolazi do porasta sfingozin-1-fosfata, uz smanjenje apoptoze oocita.

Agonisti GnRH-a čuvaju zametne matične stanice jajnika. Primjena depo-pripravka GnRH-a u trajanju od šest mjeseci u kombinaciji s kemoterapijom uzrokuje amenoreju u 5–15% žena, dok u žena koje se liječe samo kemoterapijom amenoreja nastupa u čak 40–80% slučajeva. Dokazano je da je učinak agonista GnRH-a ograničen starenjem, ali isto tako da u žena mlađih od 37 godina povećava tzv. reprodukcijški prozor za više od sedam godina. Primjena agonista GnRH-a smanjuje stopu recidiva i povećava preživljenje u žena oboljelih od raka dojke. Danas je pitanje mogu li se agonisti GnRH-a primjenjivati samo u žena s negativnim estrogenim receptorima. U metaanalizi Cuzish i sur. dokazali su analizom 16 studija i 11.900 premenopauzalnih žena s rakom dojke i pozitivnim estrogenim receptorima, da primjena analoga GnRH-a ne umanjuje učinak kemoterapije.⁶ Dodatak agonista GnRH-a kemoterapiji i tamoksifenu smanjuje stopu recidiva za 12,7% te stopu mortaliteta za 15,1%. Rezultati brojnih istraživanja o primjeni analoga GnRH-a u žena oboljelih od raka dojke kontroverzni su i nema definitivnoga konsenzusa o njihovoj primjeni. Bez randomiziranih kliničkih studija nema definitivnog dokaza o učinkovitosti i sigurnosti primjene analoga GnRH-a. Istraživanja su pokazala da nezreli folikuli nemaju receptore za FSH i GnRH te da su slabije kvalitete pri primjeni agonista GnRH-a.

Također, dokazano je da su češći spontani pobačaji i uterini zastoj rasta djeteta u žena u kojih dođe do trudnoće nakon primjene analoga GnRH-a. Agonisti GnRH-a ne štite jajnike od radijacijskog liječenja, a upitni su rezultati studija koji tvrde da je učinak kemoterapije slabiji uz njihovu primjenu. No, s druge strane TEXT-studija je dokazala da je primjena analoga GnRH-a i kemoterapije sigurna i pouzdana. ZIPP-studija je dokazala da je kombinacija analoga GnRH-a i tamoksifena bolja od primjene samog tamoksifena. NIH/St Gallen-studija je, pak, pokazala da primjena analoga GnRH-a ima usporediv učinak s CMF-protokolom. Brojne kliničke studije koje su u tijeku (OPTION-studija, ZORO, *International Breast Cancer Study Group*, SWOG Study – *National Cancer Institute*, PREGO, SOFT) zasigurno će dati nove smjernice o primjeni analoga GnRH-a u žena oboljelih od raka dojke.⁷

METODE OČUVANJA PLODNOSTI

Povećanje broja žena oboljelih od zloćudnih bolesti u reprodukcijškoj dobi i trend odgađanja rađanja do poslije

35. godine, nametnuli su potrebu za razvojem metoda za očuvanje plodnosti. Danas se primjenjuju tehnike smrzavanja zametaka (embrija) i jajnih stanica (oocita), smrzavanje tkiva jajnika s kasnijom retransplantacijom, primjena analoga GnRH-a uz kemoterapiju, transpozicija jajnika kod radijacijske terapije i donacija oocita.^{3,6} Različiti kemoterapijski protokoli, vrijeme do nastavka liječenja kemoterapijom, dob žene i postojanje partnera, determiniraju individualni pristup u očuvanju plodnosti žena s rakom dojke.

KRIOPOHRANA ZAMETKA

Kriopohrana zametka učinkovita je metoda očuvanja plodnosti koja se rutinski primjenjuje već dvadesetak godina nakon *in vitro* fertilizacije, u žena kojima je potrebna kemoterapija ili radioterapija. Danas se smrzavaju zametci u stadiju zigote ili blastociste. Stopa preživljenja zigota nakon postupka odmrzavanja iznimno je visoka i iznosi 80–90%. Kriopohrana zametka ima veliku uspješnost u žena mlađih od 35 godina, gdje se bilježi 22–25% kliničkih trudnoća po embriotransferu, a u starijih od 35 godina 17–20%. Ovaj standardni i provjereni postupak ima svoje nedostatke, kao što su potreba za postojanjem partnera ili donora te pitanje je li moguće odgoditi početak liječenja osnovne bolesti.

Brojna istraživanja pokušavaju odgovoriti na pitanje koji bi protokol stimulacije ovulacije bio najbolji i najsigurniji u žena s rakom dojke. U određenim situacijama ovarijska je stimulacija kontraindicirana zbog histološkog tipa karcinoma te u žena s tumorima pozitivnim na estrogen. U induciranoj višestrukoj folikulogenezi primjenom FSH-a, razina estradiola je deset do dvadeset puta viša nego što je to u prirodnom ciklusu, u kojem je pak mali broj kvalitetnih embrija, niska je uspješnost (stopa trudnoće je 15–20%), a u gotovo 40% žena ne dolazi do embriotransfera. S obzirom na to da konvencionalni protokoli stimulacije ovulacije mogu rezultirati visokom razinom estradiola, danas se sve više ispituju alternativni protokoli za ovarijsku stimulaciju. U žena s hormonski ovisnim rakom dojke preporuka je stimulacija ovulacije tamoksifenom ili letrozolom koji smanjuju rizik izloženosti povećanoj razini estradiola.

Danas se ispituje modificirani prirodni ciklus dodatkom antagonista GnRH-a i FSH-a te blagi postupak kontrolirane ovarijske stimulacije primjenom klomifena, tamoksifena, letrozola, antagonista GnRH-a i FSH/LH-a. Primjena tamoksifena u liječenju žena oboljelih od raka dojke, ali i pri stimulaciji folikulogeneze u IVF-protokolu pokazala se uspješnom. Tamoksifen, selektivni modulator estrogenih receptora, primjenjuje se u adjuvantnoj terapiji u žena s hormonski ovisnim rakom dojke. Dosađnje su studije dokazale da, iako tamoksifen povećava razinu estradiola, istodobno blokira učinak suprafiziološke razine estradiola na stanice dojke. Tamoksifen inhibira rast tumora dojke antagonizirajući učinak estrogena na estrogenim receptorima. Razina estradiola u žena koje primaju samo tamoksifen u protokolu stimulacije relativno je niska i iznosi 419 pg/mL, no kombinacijom

tamoksifena i FSH-a dolazi do porasta razine estradiola ($E_2 = 1.182 \text{ pg/mL}$). Letrozol, inhibitor aromataze treće generacije, znatno smanjuje razinu estradiola, estrona i estron-sulfata. Dokazano je učinkovitiji od tamoksifena u liječenju uznapredovaloga raka dojke u žena u postmenopauzi.

Od nedavno, letrozol se primjenjuje u protokolu stimulacije ovulacije u žena s rakom dojke, sam ili u kombinaciji s FSH-om. Prednost letrozola je znatno manja razina estradiola (280 pg/mL uz letrozol, kombinacija letrozola i FSH-a – 380 pg/mL) u žena s rakom dojke u usporedbi s konvencionalnim protokolima stimulacije ovulacije te minimalno povišena razina estradiola u usporedbi s prirodnim ciklusom (200 pg/mL). Letrozol, sam ili u kombinaciji s FSH-om, pokazao se učinkovitim protokolom, jer ne povisuje razinu estradiola. Jedino ograničenje nalazi studija koja je pokazala da letrozol povisuje rizik malformacija srca i lokomotornoga sustava fetusa. No, Tulandi sa sur., na 911 djece dokazao je da letrozol ne povisuje rizik za abnormalnosti.

S obzirom na navedene studije danas je preporuka da se aromatazni inhibitori ipak ne primjenjuje tijekom trudnoće, budući da estradiol i njegovi prekursori mogu imati važnu ulogu u razvoju fetusa. Važno je znati da postupci indukcije ovulacije i kriopohrane zametka ne odgađaju liječenje raka dojke. Naime, razmak između operacije i kemoterapije iznosi otprilike pet do šest tjedana, prosječno 46,8 dana. To je dovoljno vremena za indukciju ovulacije, za koju treba prosječno 11,5 dana, i *in vitro* fertilizaciju.⁸

SMRZAVANJE JAJNIH STANICA (OOCITA)

Krioprezervacija oocita je opcija očuvanja plodnosti, posebice u žena koje nemaju partnera, ili zbog etičkih ili religijskih razloga ne dopuštaju smrzavanje embrija.³ Smrzavanje oocite je nužan oblik očuvanja plodnosti u djece i djevojaka sa zloćudnim bolestima, u žena s tumorima negativnim na estrogen, kao što su leukemija, limfomi, karcinom štitnjače. Takav oblik očuvanja plodnosti pokazao se dobrim u žena oboljelih od raka dojke i kod novih protokola stimulacije ovulacije u tumora pozitivnih na estrogen (primjena tamoksifena i letrozola) te u žena koje će biti izložene zračenju zdjelice. Ovarijska stimulacija je istovjetna onoj za kriopohranu zametka s podjednakom odgodom nastavka liječenja i potencijalnim rizikom za kratkotrajnu izloženost visokoj razini hormona.

Brojna su istraživanja dokazala da su oocite osjetljivije na oštećenja tijekom postupka smrzavanja u usporedbi sa zametcima pa je zato i stopa uspješnosti, tj. broj kliničkih trudnoća, manja u usporedbi sa standardnim IVF-postupcima (stopa trudnoća po jednoj oociti je 2%). Pokazalo se da su diobena vretena oocita iznimno osjetljiva, da preživljava 30–60% oocita, te da se fertilizacija događa u 53% oocita. Do danas je zabilježeno 150 porođaja nakon ovoga postupka. Danas se provodi krioprezervacija zrele oocite u metafazi II, oocite s germinalnim vezikulom, primordijalnih folikula u kojima

nema diobenoga vretena i pelucidne zone, te imature oocite u žena sa sindromom policističnih jajnika, u kojih se provodi *in vitro* maturacija. Od inauguracije metode 1986.godine do danas znatno se poboljšao rezultat u smislu povećanja stope trudnoće. Zahvaljujući vitrifikacijskoj tehnici preživljenje smrznute oocite iznosi 70–90%, a stopa zanošenja porasla je od 1–5% na 33–57%. Cobo i suradnici su, 2008.godine, dokazali na 797 smrznutih oocita stopu preživljenja od 96,1% te iznimno visoku stopu trudnoće nakon vitrifikacije oocite od 63,2%.

SMRZAVANJA TKIVA JAJNIKA

Prednost krioprezervacije tkiva jajnika jest da nije potrebna donacija sjemena niti ovarijska stimulacija. Ta se tehnika može primijeniti u predpubertetu te u situacijama kad se početak kemoterapijskoga liječenja ne može odgoditi.^{8,9} Laparoskopiskim putem uzima se kora jajnika u rezovima debljine 2–3 mm, koja se zatim ortotopično reimplantira u zdjelici, ili heterotopično subkutano u područje donjeg abdomena ili podlaktice, uz uspostavu normalne ovarijske endokrine funkcije. Iako se primordijalni folikuli mogu učinkovito smrznuti, zbog inicijalne ishemije koja nastupa nakon reimplantacije, gotovo 25% njih mogu biti izgubljeni. Naravno, da je krioprezervacija tkiva jajnika u žena nakon 40 godina upitna, zbog toga što je u njih ionako preostao vrlo mali broj primordijalnih folikula. Do sada su u literaturi opisane dvije uredno dovršene trudnoće nakon ovakvog postupka, jedna nakon spontanog zanošenja, a druga nakon postupka IVF-a. Reimplantirano tkivo jajnika nosi rizik ponovnoga uvođenja zloćudnih stanica. Međutim, u žena bez dokaza sistemskih metastaza, vrlo su mali izgledi za pojavu okultnih ovarijskih metastaza, i do sada nije opisan recidiv karcinoma nakon transplantacije tkiva jajnika.

S ciljem postizanja optimuma, u žena u kojih se planira smrznuti tkivo jajnika, potrebno je imati na umu sljedeće:

1. Dob žene (ne preporučuje se u žena starijih od 40 godina);
2. Veličina uzoraka (optimalna veličina $0,5 \times 0,5\text{--}1 \text{ cm}$);
3. Izbor krioprotektana (dimetil-sulfoksid, propandiol, etilen-glikol);
4. Izbor metode (prednost ima „*slow freezing*“ nad metodom vitrifikacije).^{8,9}

TRANSPOZICIJA JAJNIKA

Radioterapija može dovesti do izravnog oštećenja DNK u folikulima jajnika, što rezultira folikularnom atrofiom i smanjenjem ovarijske rezerve. Humane oocite iznimno su osjetljive na radioterapiju. Doza zračenja, životna dob u vrijeme izloženosti zračenju i trajanje terapije zračenjem, čine važne čimbenike rizika za nastanak prijevremene menopauze. Nedavno objavljena studija Wallace i sur. pokazala je da je doza zračenja

TABLICA 1. Metode očuvanja plodnosti u muškarca		
Intervencije	Komentar	Uzeti u obzir
<ul style="list-style-type: none"> krioprezervacija ejakulata 	<ul style="list-style-type: none"> najuhodanija metoda pohrana barem 4–5 ejakulata prije početka terapije odmah utvrditi plodnost uzorka 	<ul style="list-style-type: none"> „outpatient“ postupak
<ul style="list-style-type: none"> hormonalna gonadoprotekcija analoz/antagonisti GnRH-a 	<ul style="list-style-type: none"> studije ne podupiru efikasnost 	<ul style="list-style-type: none"> nema oporavka spermatogeneze nakon 12 tjedna supresije
<ul style="list-style-type: none"> krioprezervacija tkiva testisa/ksenografting testisa 	<ul style="list-style-type: none"> eksperimentalna nema humanih studija 	<ul style="list-style-type: none"> potencijalna opcija za prepubertalne dječake

ASCO–preporuke, 2006.

manja od 2 Gy dovoljna da uništi 50% nezrelih oocita. Prediktivni model ovarijske insuficijencije, koji je osmislio Wallace sa suradnicima, može pomoći u savjetovanju bolesnice i njezine obitelji prije početka terapije o metodama za očuvanje plodnosti. Uterina disfunkcija može nastati ako je doza zdjelice zračenja između 14 i 30 Gy. Ona dovodi do smanjenoga uterineg volumena, oštećenja krvnih žila i endometrija. To poslije može rezultirati intrauterinim zastojem rasta djeteta, povećanom učestalošću spontanih pobačaja i prijevremenih porođaja. Oštećenje endometrija može dovesti do promjena u normalnoj decidualizaciji, rezultat čega može biti *placenta accreta* ili *placenta percreta*. Također, postoje radovi koji su pokazali da radioterapija može smanjiti debljinu miometrija, što u trudnoći može dovesti do rupture uterusa. Kirurška transpozicija jajnika izvan polja zračenja neobično je važna u očuvanju plodnosti žena oboljelih od zloćudnih bolesti, koje se moraju izložiti abdominalnom zračenju i zračenju zdjelice.¹⁰

DONACIJA OOCITA I SUROGATNO MAJČINSTVO

Kao jedna od mogućnosti u očuvanju plodnosti oboljelih od zloćudnih bolesti dolazi u obzir donacija oocita i surogatno majčinstvo. Pretpostavke za primjenu tih metoda jesu zakonodavne mjere koje to dopuštaju, kao i moralni i etički aspekti primjene tih metoda.

MUŠKA NEPLODNOŠT

Metode u očuvanju plodnosti muškaraca relativno su jednostavne i uhodane metode (tablica 1). Najpouzdanija metoda jest krioprezervacija sjemena. Pohranjuje se barem 4–5 ejakulata i vrlo je važno utvrditi plodnost uzorka prije njegove pohrane. Metoda intracitoplazmatske injekcije u postupku *in vitro* fertilizacije znatno povećava stopu zanošenja u postupcima pomognute oplodnje. Rak testisa i Hodgkinova bolest najčešće su zloćudne bolesti u muškaraca u kojih se mogu primijeniti metode očuvanja plodnosti. Uz anatomske probleme te primarnu i sekundarnu hormonsku insuficijenciju, oštećenje germinativnih stanica može nastati kao rezultat kemoterapije i radijacijskoga liječenja smanjenjem broja, motiliteta, morfologije i DNK-integriteta spermija.

ZAKLJUČAK

Zahvaljujući uspješnim programima probira i novim protokolima liječenja u žena oboljelih od zloćudnih bolesti znatno je dulje preživljenje pa se sve više pozornosti posvećuje poboljšanju svih aspekata kvalitete života. Poseban aspekt jest očuvanje plodnosti žena oboljelih od zloćudnih bolesti. Danas se kao provjerene metode primjenjuju smrzavanje zametaka i oocita te supresija jajnika primjenom agonista gonadotropin-oslobađajućeg hormona. U raspravi o očuvanju plodnosti uz oboljelu ženu moraju sudjelovati onkolog i reprodukcijski specijalist.

Oncofertility – a new trend in reproductive medicine

SUMMARY Due to successful screening programs and new treatment protocols, the survival of women with malignancies has improved. Today, more attention is focused at improving all aspects of their quality of life. A special concern is the preservation of fertility and reproductive function in women with malignancies. Different techniques are used for fertility preservation, such as embryo freezing and egg freezing procedures, freezing of ovarian tissue with subsequent retransplantation, the use of GnRH analogues during chemotherapy, ovarian transposition in patients undergoing radiation therapy and oocyte donation. Different chemotherapy protocols, the time until the next chemotherapy treatment, women's age and the presence of partner will determine an individual approach to fertility preservation in breast cancer patients. Methods of fertility preservation in male population are relatively simple and established. The most reliable method is cryopreservation of semen. Testicular cancer and Hodgkin's disease are the most common malignancies in men where the methods of fertility preservation may be used. It is recommended that patients discuss the fertility preservation options with their oncologist and reproductive specialist.

KEY WORDS fertility preservation; medical oncology

LITERATURA

1. Registar za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Bilten 35, 2010; 18–22.
2. Kelava I, Tomičić K, Kokić M, et al. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988–2008. *Croat Med J.* 2012;53(2):100–8.
3. Oktay K, Oktom O. Preserving fertility. In: Carrell DT, Peterson CM, eds. *Reproductive Endocrinology and Infertility: Integrating Modern Clinical and Laboratory Practice.* New York: Springer Science and Business Media; 2010:703–710.
4. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer.* 2011;117(10 Suppl):2301–10.
5. Woodruff TK, Zoloth L, Campo-Engelstein L, Rodriguez S. Oncofertility: ethical, legal, social, and medical perspectives. Preface. *Cancer Treat Res.* 2010; 156:v–vii.
6. Gardino SL, Emanuel LL. Choosing life when facing death: understanding fertility preservation decision-making for cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2010;156:447–58. Review.
7. Jungheim ES, Carson KR, Brown D. Counseling and consenting women with cancer on their oncofertility options: a clinical perspective. *Cancer Treat Res.* 2010;156:403–12.
8. King RB. Perspectives on oncofertility from demography and economics. *Cancer Treat Res.* 2010;156:371–9.
9. Huser M, Crha I, Záková J, Ventruba P. [Oncofertility—a new trend in reproductive medicine]. *Ceska Gynekol.* 2011;76(2):91–9.
10. Noyes N, Knopman JM, Long K, Coletta JM, Aburustum NR. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):326–33.
11. Campo-Engelstein L. Gametes or organs? How should we legally classify ovaries used for transplantation in the USA? *J Med Ethics.* 2011;37(3):166–70.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, dr. med.
Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Petrova 13, 10000 Zagreb
E-mail: marina.goldstajn@gmail.com
Telefon: +385 1 4604 723