

OČUVANJE PLODNOSTI, MEDICINSKI POTPOMOGNUTA OPLODNJA I MALIGNA BOLEST

FERTILITY PRESERVATION, ASSISTED REPRODUCTION AND MALIGNANT DISEASE

Ozren Mamula¹, Neda Smiljan Severinski², Herman Haller¹

SAŽETAK

Cilj rada: Prikazati suvremeni pristup očuvanja plodnosti u sklopu liječenja malignih bolesti te suvremene metode u uporabi i njihovu kliničku vrijednost.

Metode: Pregledom objavljene literature u radobljju od 1985.- 2006. godine i online baza podataka sagledane su problematika očuvanja plodnosti u bolesnika oboljelih od malignih bolesti, metode očuvanja plodnosti, njihova klinička vrijednost te mogućnosti primjene u našim uvjetima.

Rezultati: Maligna bolest sve je češća u mlađim životnim dobima, a učestalost preživljenja je sve veća. Istovremeno je u porastu i učestalost rađanja u starijim životnim dobima žena, kada i učestalost raka u populaciji raste. Maligna bolest i njeno liječenje mogu rezultirati smanjenom plodnošću, što ovisi o mnogim čimbenicima kao što su: vrsta lijeka, veličina i lokalizacija radijacijskog polja, doza, gustoća doze, način primjene (oralno ili intravenozno), dob, spol, kao i plodnost bolesnika prije liječenja. Rano sagledavanje mogućnosti utjecaja na plodnost u sklopu liječenju malignoma i informiranje bolesnika, ključni su za predlaganje i planiranje metode za očuvanje plodnosti. Krioprezervacija sjemena i zamrzavanje embrija dvije su najuspješnije metode u očuvanju plodnosti. Konzervativni kirurški pristup kao i transpozicija ovarija izvan polja zračenja također mogu očuvati plodnost u sklopu liječenja određenih maligno-

ma. U ovom trenutku sve ostale metode treba smatrati eksperimentalnima. Iako su podatci ograničeni, izgleda da nema povećanog rizika od recidiva maligne bolesti povezanog s metodom očuvanja plodnosti i trudnoćom. Nema ni dokaza da maligna bolest, njeno liječenje ili zahvati u sklopu očuvanja plodnosti povećavaju rizik od kongenitalnih anomalija u potomaka.

Zaključak: Krioprezervacija sjemena i embrija najuspješnije su metode očuvanja plodnosti u muškaraca i žena oboljelih od malignih bolesti. Donošenje zakonskih propisa te izrada kliničkih smjernica temelj su za sustavnu primjenu ovih metoda na nacionalnoj razini.

Ključne riječi: maligna bolest, očuvanje plodnosti, metode potpomognute oplodnje, izvantjelesna oplodnja

ABSTRACT

Aim: To show modern approach in perserving fertility during cancer treatment, modern methods in use and their clinical value.

Methods: Systematic review of the literature from 1987 to 2005 was performed including a search of online databases to study modern approach in perserving fertility during cancer treatment, methods in use and their clinical value, and possibility of their implementation regarding our current conditiones.

Results: Malignat disease is becoming more common in population of young women and survival rate is higher. At the same time, birth incidence is shifted to the older women population when the incidence of the cancer is increast. Malignant disease and its treatment may result in decreast fertility, which depends on many factors like: drug or size/location of the radiation field, dose, dose-intensity, method of administration (oral versus intrave-

1 Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka

2 Katedra za ginekologiju i opstetriciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 27. 9. 2007.

Prihvaćeno: 25. 10. 2007.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Ozren Mamula, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Cambierrijeva 17, 51000 Rijeka. E-mail: ozren.mamula@ri.htnet.hr

nous), disease, age, sex and pretreatment fertility of the patient. To preserve the full range of options, fertility preservation approaches should be considered as early as possible during treatment planning. Sperm cryopreservation and embryo cryopreservation are the two most successful methods in preserving fertility. Conservative surgical approach and transposition of ovaries outside radiation field may also preserve fertility during treatment of some cancers. At the time, all other methods should be considered investigational. Although the data is limited, it seems that there is no increased risk of disease recurrence connected with the method of fertility preservation or pregnancy. There is no evidence that malignant disease, its treatment or methods of preserving fertility increase the risk of congenital anomalies in the progeny.

Conclusion: Sperm cryopreservation in men and embryo cryopreservation in women are the most successful methods of preserving fertility in men and women undergoing treatment for cancer. Development of guidelines together with quality legal solutions are crucial for their implementation on the national level.

Key words: malignant disease, preserving fertility, methods of assisted reproduction, IVF

UVOD

Preživljenje oboljelih od malignih bolesti je sve veće^{1,2}, ali uspješno liječenje u mlađih bolesnika često rezultira smanjenom plodnošću. Ukoliko je oštećenje reproduktivnih organa liječenjem neizbježno, katkad i ireverzibilno, potrebno je promisliti o uporabi neke od metoda prezervacije gameta, embrija ili gonadalnog tkiva, koje mogu pomoći u očuvanju plodnosti.

U Hrvatskoj je 2003. godine od zloćudne bolesti umrlo 12 373 osoba. Ukupni mortalitet je iznosio 278,8; odnosno 344,1 muškaraca i 218,3 žena na 100 000 stanovnika. Od ukupnog broja liječenih osoba u dobi od 20 do 59 godina, u istom razdoblju, na novotvorine otpada čak 15%⁴.

Promjene socijalno-kulturnih značajki i životnog standarda stanovništva nisu samo bitno utjecale na sveukupnost vitalnih događaja (rađanja i umiranja), nego i na odluku o dobi rađanja. Upravo to posebno dolazi do izražaja u 2005. godini kada je po prvi puta broj rođenih na 1 000 žena fertile dobi veći u skupini žena starosne dobi 30-34 godina, u odnosu na skupinu žena u dobi 20-24 godine⁵. Dakle, sve manji broj žena se opredjeljuje za rađanje u optimalnoj životnoj dobi, prema biološkim, ali i medicinskim kriterijima. Trend smanjenja rađanja u mlađim dobnim skupi-

nama (dob ispod 20 godina) i porasta rađanja u dobi iznad 35 godina nalazimo i u drugim europskim državama.

Iz statističkih pokazatelja može se zaključiti da će se sve veći broj bolesnika oboljelih od maligne bolesti susresti s problemom očuvanja plodnosti. U onih izliječenih, koji nisu adekvatno informirani o mogućim posljedicama liječenja, tuga može prerasti u ljutnju nakon saznanja da su im uskraćene činjenice o mogućnostima očuvanja plodnosti prije započete terapije. Dužnost je liječnika koji se bave liječenjem malignih bolesti promisliti o utjecaju predstojećeg liječenja na plodnost, informirati se o željama bolesnika, te razmotriti mogućnosti očuvanja plodnosti.

U našoj sredini zasad, nažalost ne postoje zakonske niti tehnološke mogućnosti za rješavanje ovog problema. Cilj ovog članka bio je sagledati suvremeni pristup očuvanja plodnosti u sklopu liječenja malignih bolesti te prikazati metode u uporabi i njihovu kliničku vrijednost.

UTJECAJ LIJEČENJA MALIGNNE BOLESTI NA PLODNOST

Učestalost neplodnosti nakon liječenja raka varira, a ovisi o mnogim čimbenicima. Učinci kemoterapije i terapije zračenjem ovise o vrsti lijeka, veličini i lokalizaciji radijacijskog polja, dozi, načinu primjene (oralno ili intravenozno), dobi, spolu, kao i plodnosti bolesnika prije liječenja. Liječenjem maligne bolesti muška i ženska plodnost može biti prolazno ili trajno oštećena, ili se može manifestirati i kasnije, kao prijevremeno zatajenje ovarija u žena. Pritom uredna menstruacijska krvarenja ne znače i normalanu plodnost jer svako smanjenje ovarijske rezerve ujedno smanjuje i učestalost začeca i povećava rizik od ranog nastupa menopauze.

Plodnost u muškarca. Muška neplodnost može nastati zbog zloćudne bolesti (rak testisa, Hodgkinov limfom), anatomskih problema (retrogradna ejakulacija ili anejakulacija), primarne ili sekundarne hormonske insuficijencije, ili mnogo češće, zbog oštećenja ili uništenja germinativnih stanica. Nepoželjni učinci kemoterapije ili zračenja odražavaju se u smanjenom broju spermija, motilitetu, abnormalnoj morfologiji spermija i oštećenom DNA integritetu. Leydigove stanice su otpornije na oštećenja zračenjem od germinativnog epitela. Funkcija ovih stanica je obično očuvana pri zračenju testisa sve do 30 Gy u seksualno zrelih muškaraca⁶. Toksični učinci na germinativni epitel ovise o dozi, a već doze od 0.1 Gy mogu rezultirati oligo-

spermijom, dok se azospermija uobičajeno pojavljuje u muškaraca koji su primili više od 1,5 Gy⁷. Broj spermija smanjuje se na najniže vrijednosti unutar 4 do 6 mjeseci, nakon čega obično slijedi potpuni oporavak unutar 10 do 24 mjeseca⁸. Zračenje cijelog tijela uzrokuje trajno zatajenje testisa u oko 80% muškaraca⁹.

Kemoterapija smanjuje broj spermija u muškaraca liječenih od malignoma, ali nakon nekog vremena po terapiji dolazi do oporavka¹⁰. Razmjeri oštećenja ovise o vrsti i dozi primijenjenog lijeka. Liječenje koje uključuje primjenu visokih doza alkilirajućih agensa uzrokuje prologiranu azospermiju u više od 90% muškaraca koji su primili visoke doze ciklofosfamida, prokarbazina ili klorambucila⁶.

Plodnost u žene. Plodnost žene može biti kompromitirana liječenjem koje utječe na smanjenje broja primordijalnih folikula, hormonsku ravnotežu, interferira s funkcioniranjem ovarija, jajovoda, uterusa i cerviksa. Anatomske ili krvožilne promjene uterusa i cerviksa uzrokovane operacijskim zahvatom ili zračenjem također mogu onemogućiti prirodnu koncepciju i uspješnu trudnoću.

Oštećenje ovarija uzrokovano zračenjem ili kemoterapijom progresivno je i ireverzibilno s posljedičnom amenorejom i neplodnošću^{11,12}. Stupanj oštećenja ovisi o životnoj dobi žene i primijenjenoj dozi tako da manje doze dovode do prijevremenog zatajenja ovarija, a veće do potpunog uništenja ovarijske rezerve⁶. Doze od 5-6 Gy će u žena starijih od 40 godina uzrokovati trajno oštećenje ovarija, dok će u onih mlađih od 40 godina ovaj učinak biti izražen kod primljenih doza od 20 Gy. Iako je u žena mlađih od 35 godina očuvan normalni menstruacijski ciklus i dalje su u riziku od nastupa prijevremene menopauze. Terapijske doze od 20 – 30 Gy rezultiraju neplodnošću u 22% slučajeva, dok je primjenom doza većih od 35 Gy učestalost 32%. Zračenje cijelog tijela dovodi do trajnog oštećenja ovarija u više od 90% žena uz učestalost trudnoća od samo 3%⁹. Iako je trudnoća moguća i nakon zračenja zdjelice, brojne su posljedice zračenja na maternici i posljedično na ishod trudnoće. Zračenje maternice povezano je s neplodnošću, spontanim pobačajima i intrauterinim zastojem u rastu ploda (IUGR)¹³. Ireverzibilne su promjene maternice u mlađih djevojaka kod kojih je primijenjeno abdominalno zračenje. Uglavnom su lokalizirane na muskulaturi i krvožilnom sistemu što dovodi do smanjenja maternice (i do 40% normalne maternice odrasle žene) s posljedičnim poremećajima placentacije. Spontani

pobačaj se javlja u 38% bolesnica u usporedbi s 12% u općoj populaciji. Prijevremeni porod se javlja u 62% u usporedbi s 9%, a zastoj fetalnog rasta u 62% prema 6% u općoj populaciji. Učestalost fetalnih malformacija nije povećana ukoliko zračenje nije primijenjeno u trudnoći¹⁴.

Učestalost amenoreje inducirane kemoterapijom varira ovisno o dobi žene, trajanju kemoterapije, kao i o primljenoj dozi¹⁵. Starija dob, veće doze i duža primjena povećavaju toksičnost za ovarij, a ona se ispoljava u obliku nepravilnosti u maturaciji folikula i/ili nestajanju primordijalnih folikula. Primjenom nekih kemoterapeutika (ciklofosamid, metotreksat i fluorouracil) učestalost amenoreje u žena mlađih od 40 godina je 35 – 40% u usporedbi s 80 – 95% u onih starijih od 40 godina¹⁶. Izrazita toksičnost primjećena je nakon primjene alkilirajućih agensa koji djeluju na nezrele oocite i vjerojatno na pregranulozu stanice primordijalnih folikula te ne zahtijevaju staničnu proliferaciju za svoje citotoksično djelovanje¹⁷. Oko 42% žena liječenih kemoterapijom, od kojih su neke imale normalne menstruacije, imalo je prijevremenu menopauzu do 31. godine života, u usporedbi s 5% u kontrolnoj skupini¹⁸. Na osnovi ovih opservacija većina liječnika je savjetovala svoje bolesnice da nastoje zatrudniti što prije, ukoliko nije bilo drugih onkoloških kontraindikacija za trudnoću. Iako je oštećenje ovarija kemoterapijom evidentno, izgleda da nema rizika za buduće potomstvo u žena koje su primale kemoterapiju prije trudnoće^{19,20}. Teratogeni rizik je veći u onih koje su zatrudnile neposredno po terapiji ili su je primale u prvom tromjesečju trudnoće. Na osnovi podataka dobivenih iz studija na životinjama, preporučeno je period od barem 6 mjeseci od završetka liječenja do trudnoće.

OČUVANJE PLODNOSTI

Očuvanje plodnosti u muškaraca. Danas poznate metode očuvanja plodnosti u muškarca su: krioprezervacija sperme, hormonska supresija testisa te krioprezervacija testikularnog tkiva. Pregled literature ukazuje na vrijednost krioprezervacije sperme kao jednostavne i učinkovite metode očuvanja plodnosti u muškaraca oboljelih od malignih bolesti, za razliku od hormonske supresije testisa koja se nije pokazala učinkovitom²¹. Krioprezervacija tkiva testisa i spermatogonija za sada je u eksperimentalnoj fazi i još nije uspješno testirana u ljudi²². Raspoložive metode ne utječu na odgađanje terapije maligne bolesti.

Krioprezervacija sperme. Zahvaljujući napretku metoda potpomognute oplodnje (MPO) i postupaka pohranjivanja sperme, čak i muškarci s izrazito smanjenim brojem spermija i motilitetom kandidati su za krioprezervaciju. Preporuča se uzimanje uzorka sperme prije početka terapije, budući da i jedan ciklus terapije može utjecati na kvalitetu uzorka²³. Ovisno o tipu maligne bolesti (karcinom testisa, Hodgkinov limfom) i o općem stanju bolesnika uzorak sperme može biti loš iako terapija nije ni započeta²⁴. Čak i u ovakvoj situaciji razumno je pokušati uzeti uzorak budući da je napredak u uporabi metoda asistirane reprodukcije u androloškim laboratorijima, poglavito uporaba tehnike intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) takav da omogućuje uspješno zamrzavanje i kasniju uporabu veoma male količine sperme.

Produkcija sperme započinje između 13. i 14. godine, ali ukoliko su spermiji prisutni, dob bolesnika ne utječe na kvalitetu uzorka sperme²⁵. Ipak, epidemiološke studije ukazuju da se većina mladih muškaraca oboljelih od malignoma ne upućuje u banke sperme²⁶, a čak i kada se odluče na pohranu sperme, samo njih 10% do 30% se vraća po uzorak²⁷. Razlozi za ovo su višestruki: psihološki, logistički, financijski, ali i slaba obaviještenost njihovih liječnika²⁸.

Nema dokaza za povećanu učestalost kongenitalnih anomalija ili raka u potomstva oboljelih muškaraca²⁹, iako neke manje studije ukazuju na prolazno povećanje učestalosti aneuploidije nakon kemoterapije ili zračenja³⁰. Uporaba smrznute sperme uz tehnike asistirane reprodukcije nije povezana s povećanim rizikom kongenitalnih anomalija, u usporedbi s uzorcima svježe sperme u općoj populaciji. Određeni oprez je prisutan uz primjenu ICSI metode, pa iako nema studija koje bi ukazale na povećanu učestalost kongenitalnih anomalija u usporedbi s tradicionalnim metodama asistirane reprodukcije³¹, ova je tehnika relativno nova i zahtijeva dugoročno praćenje potomstva³².

Očuvanje plodnosti u žene. Očuvanje plodnosti u žena ovisi o: dobi bolesnice, dijagnozi, načinu liječenja, o tome ima li partnera, o mogućnosti da je rak metastazirao u ovarije te o vremenskim mogućnostima odgađanja početka liječenja malignoma³³. Metode očuvanja plodnosti u žena su: krioprezervacija embrija ili oocita (sa ili bez hormonske stimulacije), krioprezervacija ovarijskog tkiva, ovarijska supresija, ovarijska transpozicija te konzervativni kirurški i iradijacijski pristup liječenju specifičnih karcinoma. Većina ovih metoda zahtijeva odgađanje u liječenju dijagnosticirane

maligne bolesti, a ono se može skratiti ranim upućivanjem specijalisti za humanu reprodukciju.

Krioprezervacija embrija. Krioprezervacija embrija se smatra rutinskom i dobro ustanovljenom metodom očuvanja plodnosti. Kako stimulacija ovarija počinje nastupom menstruacije i traje dva tjedna, uobičajena je odgoda liječenja maligne bolesti u trajanju od 2 – 6 tjedana, a preduvjet je također i partnerova sperma. Učestalost živorođenih nakon krioprezervacije embrija ovisi o dobi i ukupnom broju smrznutih embrija, a može biti manja nego pri uporabi svježih embrija. Dobivanje oocite može se pokušati i u prirodnom ciklusu, ali je rasplodivi broj oplodjenih jajnih stanica vrlo mali³⁴. U žena oboljelih od hormonski ovisnih tumora, može se pokušati alternativni pristup hormonskoj stimulaciji letrozolom ili tamoxifenom da bi se, makar teorijski, smanjio rizik izlaganja estrogenu. U usporedbi s primjenom FSH za stimulaciju ovarija nije povećana učestalost recidiva raka dojke nakon primjene letrozola ili tamoxifena uz prihvatljivu učestalost trudnoća³⁵. Nedavno je objavljena uspješna krioprezervacija embrija u bolesnica oboljelih od karcinoma endometrija II B stadija uporabom standardne stimulacije ovarija s usporednom primjenom intrauterinog uloška mediciranog progestinom³⁶ te kasnijom uspješnom trudnoćom u zamjenske majke.

Krioprezervacija jajne stanice. Krioprezervacija neoplođene jajne stanice opcija je u očuvanju plodnosti onih bolesnica koje nemaju partnera ili se iz etičkih ili religioznih razloga protive zamrzavanju embrija. Način dobivanja oocite je u cijelosti identičan onom kod prezervacije embrija, a istraživanja pokazuju da su neoplođene jajne stanice podložnije oštećenjima u procesu zamrzavanja uz smanjenu učestalost trudnoća u usporedbi sa standardnim IVF postupkom³⁷. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se povećala učestalost trudnoća, učinkovitost i sigurnost ove metode³⁸.

Krioprezervacija tkiva ovarija. Krioprezervacija tkiva jajnika eksperimentalna je metoda očuvanja plodnosti, čija je prednost u tome što ne zahtijeva ni partnera niti stimulaciju ovarija. Tkivo jajnika smrzava se nakon jednostavnog laparoskopskog zahvata, a kasnije reimplantira. Primordijalni folikuli mogu se s velikom uspješnošću zamrzavati³⁹, no njihov se broj značajno smanjuje zbog ishemije nakon transplantacije⁴⁰. Iz ovih razloga upitna je krioprezervacija tkiva ovarija u žena starijih od 40 godina, a u onih mladih obično se za zamrzavanje uzima čitava kora ovarija⁴¹. Tkivo ovarija može se

transplantirati ortotopično u zdjelicu⁴² ili heterotopično subkutano, u regije kao što su podlaktica ili donji abdomen⁴³, uz uspješnu obnovu endokrine funkcije jajnika nakon oba načina transplantacije. Do sada su objavljena dva uspješna porođaja nakon transplantacije krioprezerviranog tkiva jajnika bolesnica oboljelih od raka, jedan nakon spontanog začeca⁴² te jedan nakon IVF postupka⁴⁴. Ostaje zabrinutost da se transplantacijom tkiva ovarija nakon zamrzavanja transplantiraju i moguće mikrometastaze raka, pa iako je mogućnost za ovo mala⁴⁵, broj od svega 20 do sada izvedenih zahvata je premalen da bi se sagledao rizik.

Ovarijska supresija. Ovarijska supresija agonistima ili antagonistima GnRH za vrijeme liječenja kemoterapijom s ciljem očuvanja plodnosti u žena oboljelih od malignih bolesti izrazito je kontraproduktivna metoda. Na osnovi malog broja studija⁴⁶⁻⁴⁸ za sada se ne mogu naći činjenice koje bi ukazale na korisnost primjene ovih lijekova, a upitna je njihova štetnost. Isto vrijedi i za uporabu oralnih kontraceptiva u vrijeme kemoterapije, a s ciljem očuvanja ovarijske funkcije⁴⁹. Nažalost, kako se radi o lijekovima koji su lako dostupni, česta je njihova široka uporaba, a bez jasnih dokaza njihove učinkovitosti ili potpunog razumijevanja moguće štetnosti, pogotovo u žena s hormonski aktivnim tumorima.

Transpozicija ovarija. Ovarijska transpozicija je kirurško premještanje ovarija izvan iradijacijskog polja, a indicirana je ukoliko je potrebno zračenje zdjelice u sklopu liječenja malignoma. Zahvat se može obaviti laparoskopski, ukoliko laparotomija nije potrebna u sklopu primarnog liječenja⁵⁰. Zbog rizika od remigracije ovarija, zahvat je potrebno učiniti neposredno pred zračenje⁵¹, a uspješnost, mjerena očuvanjem menstruacijskog ciklusa je oko 50%. Glavni razlog neuspjeha je u oštećenju krvnoj opskrbi ovarija zračenjem. Repozicioniranje ovarija nije uvijek potrebno u svrhu očuvanja plodnosti, budući da je učestalost spontanih trudnoća u žena s transpozicijom ovarija visoka⁵². U slučaju neplodnosti nakon transpozicije ovarija i potrebe za IVF postupkom, dobivanje oocite može biti otežano vaginalnim putem⁵³, a u ovakvim slučajevima potrebna je ili ponovna repozicija ovarija ili perkutana punkcija ovarija s rizikom smanjenja uspješnosti IVF postupka.

Konzervativno kirurško liječenje ginekoloških malignoma. Novije studije ukazuju na podatak da je skoro 50% žena mlađih od 40 godina, koje boluju od raka vrata maternice, prikladno za

radikalnu trahelektomiju, zahvat kojim se resekira vrat uz očuvanje maternice⁵⁴. Zahvat se uobičajeno izvodi vaginalno uz laparoskopsku asistenciju, a indiciran je u ranijim stadijima gdje je tumor manji od 2 cm u promjeru uz invaziju strome manju od 10 mm⁵⁵. Učestalost recidiva je slična kao u onih liječenih radikalnom histerektomijom, ali nedostaju randomizirane studije⁵⁶. Do danas je oko 236 žena podvrgnuto zahvatu, a 63 su rodile živu djecu⁵⁷ uz povećani rizik prijevremenih porođaja⁵⁸. Povećana je i učestalost neplodnosti u operiranih žena, a glavni razlog su postoperativne abnormalnosti vrata maternice što zahtijeva uporabu MPO⁵⁹. U liječenju drugih ginekoloških malignoma zahvati u smislu očuvanja plodnosti svode se na smanjenje radikalnosti i/ili smanjenje kemoterapijskih doza, a studije su uglavnom male, slabo kontrolirane i nisu randomizirane što otežava njihovo uvođenje u širu kliničku praksu.

Vrlo je malo dokaza, ako se isključe nasljedne bolesti, da liječenje maligne bolesti povećava rizik za potomstvo oboljelih, a isto se odnosi i na postupke učinjene u smislu očuvanja plodnosti. Raspoložive studije nisu pokazale postojanje povećanog rizika genetskih abnormalnosti ili učestalosti raka u djece osoba liječenih od raka⁶⁰⁻⁶³, ali su ograničene na male serije ispitivanih i relativno kratak period praćenja.

PREPORUKE ZA OČUVANJE PLODNOSTI

Raspoložive činjenice ukazuju da očuvanje plodnosti može biti od velike važnosti oboljelima od malignih bolesti, a posebno bolesnicima mlađe životne dobi. Iako mogu postati roditelji na različite načine, kao što su usvojenje ili uz pomoć drugih osoba (donirane gamete ili zamjenska majka)⁶⁴, većina ih se odlučuje na biološko potomstvo⁶⁵, pa čak unatoč zabrinutosti mogućim posljedicama za svoju djecu zbog prethodnog liječenja maligne bolesti⁶⁶. Bolesnici liječeni od malignoma, u odsustvu bolesti, gledaju na sebe kao na zdrave ljude koji žele ostvariti potomstvo. Većina tih ljudi polaže više na bliskost u obitelji i manje su podložni svakodnevnom stresu⁶⁷. Liječnik nema saznanja koliko je očuvanje plodnosti važno bolesnicima koje liječi ukoliko ne razgovara o tome, a bolesnici sami rijetko pitaju. Iz ovih razloga, preporuka je "President's Cancer Panel"⁶⁸ da svi bolesnici oboljeli od raka koji su u reproduktivnoj dobi, moraju biti obaviješteni o mogućoj neplodnosti kao posljedici liječenja. Na osnovi ovih preporuka "American Society of

Clinical Oncology” (ASCO – <http://www.asco.org/guidelines/fertility>) izradio je smjernice za razgovor s bolesnicima, koje se svode na šest temeljnih činjenica:

- Mogućnost da će maligna bolest i njeno liječenje uzrokovati neplodnost varira. Individualne čimbenike kao što su bolest, dob, vrsta liječenja i doze te plodnost prije liječenja treba uzeti u obzir pri savjetovanju bolesnika o mogućoj posljedičnoj neplodnosti.
- Da bi uspješnost očuvanja plodnosti bila maksimalna, potrebno je što prije razmotriti mogućnosti s bolesnicima koji to žele. Neke od metoda u žena ovise o fazi menstrualnog ciklusa i mogu se započeti samo u mjesečnim intervalima. Razgovor sa specijalistom humane reprodukcije kao i upoznavanje s raspoloživom literaturom mogu olakšati donošenje odluke i plana liječenja bolesnika.
- Krioprezervacija sperme za muškarce i zamrzavanje embrija za žene dvije su najuspješnije metode u očuvanju plodnosti. Konzervativan kirurški pristup kao i transpozicija ovarija izvan polja zračenja također mogu pomoći pri očuvanju plodnosti u sklopu liječenja određenih malignoma. U ovom trenutku sve ostale metode treba smatrati eksperimentalnima.
- Raspoloživi podatci su ograničeni, ali izgleda da nema povećanog rizika od recidiva bolesti povezanog s metodom očuvanja plodnosti i trudnoćom, čak ni u hormonski ovisnih tumora.
- Ako se izuzmu nasljedni genetski poremećaji, nema dokaza da liječenje maligne bolesti ili zahvati u sklopu očuvanja plodnosti povećava rizik kongenitalnih anomalija u potomstva.
- Neplodnost uzrokovana liječenjem malignoma može rezultirati psihosocijalnim poremećajem, a rano savjetovanje može pomoći.

Smjernice o očuvanju plodnosti u bolesnika oboljelih od malignoma izradila su i druga međunarodna udruženja kao što su British Fertility Society (<http://www.britishfertilitysociety.org.uk/practicepolicy/documents/fccpaper.pdf>)⁶⁹, The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Task Force (<http://www.eshre.com>), i American Society for Reproductive Medicine⁷⁰. Iako u našoj zemlji imamo razvijene centre u kojima se primjenjuju metode potpomognute oplodnje, nema za sada sustavne primjene ovih metoda, a nedostaju i zakonski propisi.

Zaključno, kod bolesnika oboljelih od maligne bolesti, a posebno u onih mlađe životne dobi ili

onih s nepotpunom reprodukcijom, potrebno je prije uvođenja same terapije u potpunosti ih upoznati s mogućim štetnim posljedicama po reprodukciju zdravlje. Istovremeno je potrebno bolesnike upoznati s raspoloživim metodama očuvanja plodnosti, u što prvenstveno ubrajamo krioprezervaciju sjemena i embrija. Kako u našoj zemlji postoje tehničke mogućnosti izvođenja takvih zahvata, nužno je pristupiti izradi zakonskih propisa i kliničkih smjernica.

LITERATURA

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3–27
2. Capocaccia R, Gatta G, Magnani C, Stiller C, Coebergh JW. Childhood cancer survival in Europe 1978–1992: the EURO-CARE Study. *Eur J Cancer* 2001;37:671816.
3. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2003. godinu, HZJZ.
4. Izvješće o bolničkom pobolu u Republici Hrvatskoj u 2004. godini (prethodni podaci), Zagreb, srpanj 2005. godine, HZJZ.
5. Izvješće o porodima u zdravstvenim ustanovama Hrvatske tijekom 2005. godine, Zagreb, srpanj 2006. godine, HZJZ.
6. Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WHB. Late reproductive sequelae following treatments of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:311–34.
7. Piroth MD, Hensley F, Wannemacher M, Zierhut D. Male gonadal dose in adjuvant 3-dpelvic irradiation after anterior resection of rectal cancer. Influence to fertility. *Strahlenther Onkol* 2003;179:754–9.
8. Gordon W Jr, Siegmund K, Stanicic TH. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711). *Southwest Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:83–94.
9. Socie G, Salooja N, Cohen A, et al. Late effects working party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373–85.
10. Chatterjee R, Haines GA, Perera DM, et al. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum Reprod* 2000;15:762–6.
11. Blumenfeld Z. Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. *J Soc Gynecol Invest* 2001;8: S60–S64.
12. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002;4:443–52.

13. Wallace WH, Thompson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Child* 2003;88:493-6.
14. Andersen BL, Green DM. Fertility and Sexuality After Cancer Treatment, in Lenhard RE Jr, Osteen RT, Gansler T (eds). *Clinical Oncology*. Atlanta, GA: American Cancer Society 2001; 853-71.
15. Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123-31.
16. Bines J, Oleske JM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-29.
17. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:93-105.
18. Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:788-93.
19. Li FP, Fine W, Jaffe N, et al. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:1193-7.
20. Mulvihill JJ, Byrne J, Steinhorn SA, et al. Genetic disease in offspring of survivors of cancer in the young. Abstract. *Am J Hum Genet* 1986;39:A7a.
21. Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD, et al: Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: Preliminary observations. *Blood* 1985;65:832-6.
22. Nagano M, Patrizio P, Brinster RL: Long-term survival of human spermatogonial stem cells in mouse testes. *Fertil Steril* 2002;78:1225-33.
23. Chung K, Irani J, Knee G, et al: Sperm cryopreservation for male patients with cancer: An epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004(suppl 1);113:7-11.
24. Rueffer U, Breuer K, Josting A, et al: Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001;12:1307-11.
25. Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, et al: Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:20-7.
26. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS: Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209-18.
27. Glaser AW, Phelan L, Crawshaw M, et al: Fertility preservation in adolescent males with cancer in the United Kingdom: A survey of practice. *Arch Dis Child* 2004;89:736-7.
28. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, et al: Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999;86:697-709.
29. Hawkins MM, Draper GJ, Smith RA: Cancer among 1,348 offspring of survivors of childhood cancer. *Int J Cancer* 1989;43:975-8.
30. O'Donovan M: An evaluation of chromatin condensation and DNA integrity in the spermatozoa of men with cancer before and after therapy. *Andrologia* 2005;37:83-90.
31. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;346:725-30.
32. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al: A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;20:413-9.
33. Roberts JE, Oktay K: Fertility preservation: A comprehensive approach to the young woman with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;57-9.
34. Oktay K: Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005;23:3858-9.
35. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al: Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation With Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation. *J Clin Oncol*, 2005.
36. Juretzka MM, O'Hanlan KA, Katz SL, et al: Embryo cryopreservation after diagnosis of stage IIB endometrial cancer and subsequent pregnancy in a gestational carrier. *Fertil Steril* 2005;83:1041.
37. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, et al: Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005;11:300-308
38. Borini A, Sciajno R, Bianchi V, et al: Clinical outcome of oocyte cryopreservation after slow cooling with a protocol utilizing a high sucrose concentration. *Hum Reprod* 2006;21:512-7.
39. Meirow D, Fasouliotis SJ, Nugent D, et al: A laparoscopic technique for obtaining ovarian cortical biopsy specimens for fertility conservation in patients with cancer. *Fertil Steril* 1999;71:948-51.
40. Newton H, Aubard Y, Rutherford A, et al: Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996;11:1487-91.
41. Oktay K: Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1907-8.
42. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.
43. Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, et al: A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *Fertil Steril* 2003;80:193-8.

44. Meiorow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al: Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318-21.
45. Sonmezer M, Oktay K: Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-66.
46. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, et al: Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996;11:1620-6.
47. Fox KR, Scialla J, Moore H: Preventing chemotherapy-associated amenorrhea (CRA) with leuprolide during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:13.
48. Recchia F, Sica G, De Filippis S, et al: Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: A phase II pilot study. *Anti-cancer Drugs* 2002;13:417-24.
49. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al: Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555-64.
50. Visvanathan DK, Cutner AS, Cassoni AM, et al: A new technique of laparoscopic ovariopexy before irradiation. *Fertil Steril* 2003;79:1204-6.
51. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP: Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 1999;86:2138-42.
52. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, et al: Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod* 1998;13:660-3.
53. Zinger M, Liu JH, Husseinzadeh N, et al: Successful surrogate pregnancy after ovarian transposition, pelvic irradiation and hysterectomy. *J Reprod Med* 2004;49:573-4.
54. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, et al: A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: How many patients may be eligible? *Gynecol Oncol* 2004;95:534-8.
55. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al: Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1877-82.
56. Covens A, Shaw P, Murphy J, et al: Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer* 1999;86:2273-9.
57. Morice P, Dargent D, Haie-Meder C, et al: First case of a centropelvic recurrence after radical trachelectomy: Literature review and implications for the preoperative selection of patients. *Gynecol Oncol* 2004;92:1002-5.
58. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, et al: Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93:469-73.
59. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, et al: Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1378-82.
60. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al: Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med* 1998;338:1339-44.
61. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al: Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:716-21.
62. Stovall M, Donaldson SS, Weathers RE, et al: Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: Gonadal dose reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:542-52.
63. Boice JD Jr., Tawn EJ, Winther JF, et al: Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys* 2003;85:65-80.
64. Rosen A: Third-party reproduction and adoption in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 91-3.
65. Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al: Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880-9.
66. Fossa SD, Magelssen H, Melve K, et al: Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: A preliminary report. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;2005:77-82.
67. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, et al: Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999;86:697-709.
68. Living Beyond Cancer. Finding a New Balance, President's Cancer Panel 2003-2004 Annual Report, U.S. Department of Health and Human Services, 2004; 1-87.
69. Anonimno. A strategy for fertility services for survivors of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)* 2003;6: 1-39.
70. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83:1622-8.