

Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah

Fertility preservation in oncologic patients

Martina Ribič-Pucelj

*Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Štajmerjeva ul. 3,
1000 Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Martina
Ribič-Pucelj, dr. med,
Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Štajmerjeva ul. 3,
1000 Ljubljana
e-mail: martina.ribic@
gmail.com

Ključne besede:

onkološke bolnice,
ohranjanje plodnosti,
shranjevanje genetskega
materiala

Key words:

oncologic patients,
fertility preservation,
cryopreservation of
genetic material

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 766–74

Prispelo: 24. feb. 2011,
Sprejeto: 27. maj 2011

Izvleček

Izhodišča: Sodobni diagnostični postopki in načini zdravljenja raka pri deklicah in mladih ženskah so pomembno izboljšali preživetje teh bolnic, vendar pa so pogosto zaradi kirurške odstranitve jajčnikov, radiološke kastracije ali kemoterapije posledica zdravljenja prezgodnja odpoved jajčnikov ter neplodnost in prezgodnja menopavza. Stopnja okvare jajčnika oziroma izguba njegove funkcije je odvisna od gonadotoksičnosti kemoterapevtika, odmerka obsevanja in radikalnosti kirurškega posega. V novejšem času so se, da bi ohranili plodnost, pri zgodnjih stadijih raka uveljavili vse manj radikalni kirurški postopki, na drugi strani pa je napredek v laboratorijskih tehnikah v postopkih zunajtelesne oploditve omogočil zamrzovanje in shranjevanje lastnega genetskega materiala.

Zaključek: Shranjevanje zarodkov in jajčnih celic je že uveljavljen in uspešen postopek, medtem ko je presaditev tkiva jajčnika kljub poročilom o rojstvih otrok, še na eksperimentalni stopnji. Pri odločitvi moramo upoštevati vrsto malignoma, napoved izida bolezni, starost bolnice (≤ 38 let) in predvideni način zdravljenja (tj. vrsto kirurškega postopka, gonadotoksičnost kemoterapevtika in obsevalni odmerek). Zato je pri odločitvah nujno sodelovanje onkologov, reproduktivnih ginekologov in embriologov, saj je vsako indikacijo potrebno skrbno pretehtati.

Abstract

Background: Advances in the diagnosis and treatment of malignancies in girls and young women had significantly increased survival rates, but surgical removal of the ovaries, potentially sterilizing radiotherapy or chemotherapy often result in premature ovarian failure, infertility and premature menopause. The degree of ovarian damage depends on the gonadotoxicity of chemotherapeutic agent and radiation dose, while surgical removal of the ovaries results in irreversible loss of ovarian function. Recently, with the purpose of fertility preservation, on one side, less radical surgical procedures in early stages of cancer are performed while on the other, advances in laboratory techniques in in vitro fertilization enable cryopreservation of own genetic material.

Conclusions: While cryopreservation of embryos and oocytes is already an established and successful procedure, ovarian transplantation – despite reports of livebirths following the transplantation – still remains at experimental stage. The indication for fertility preservation should take into account type of cancer, prognosis of the disease, age (≤ 38 let), planned therapy, such as type of surgical procedure, gonadotoxicity of chemotherapeutic agents and irradiation dose, and therefore cooperation of oncologists, reproductive gynecologists and embryologists is mandatory, because each indication must be carefully taken into consideration.

Uvod

Sodobni diagnostični postopki in načini zdravljenja raka pri otrocih in mladih ženskah v reproduktivnem obdobju so pomembno izboljšali preživetje teh bolnic, vendar pa je pogosto posledica tega zdravljenja prezgodnja menopavza in neplodnost zaradi kirurške odstranitve jajčnikov, radiološke kastracije in/ali kemoterapije ali pa, nič manj pomembna in pogosto podcenjena zmanjšana plodna sposobnost zaradi zmanjšane rezerve jajčnika, katere pokazatelj sta bazalna vrednost FSH in predvsem anti-Müllerjev hormon (AMH). Pri ženskah z bazalno vrednostjo FSH nad 15 mIU/ml in AMH pod 1mg/l so tudi postopki zunajtelesne oploditve zanemarljivo majhni zaradi slabega odziva na spodbujanje ovulacije, slabe kakovosti jajčnih celic ter posledično nizke stopnje oploditve in zanositve. Do nedavnega so onkološke bolnice s prezgodnjo odpovedjo jajčnikov (POJ) prišle do otroka le s posvojitvijo, do zaželenosti nosečnosti pa v novjšem času le s postopkom zunajtelesne oploditve s pomočjo darovane jajčne celice. Na drugi strani pa je eden največjih dosežkov na področju zunajtelesne oploditve nedvomno razvoj laboratorijskih postopkov, s katerimi je mogoče uspešno zamrzniti oz. odmrzniti genetski material. Ti postopki, uveljavljeni v zdravljenju neplodnosti, so postali pomembni tudi za bolnice, ki jim zaradi zdravljenja raka grozi popolna odpoved jajčnika in menopavza ali zgolj zmanjšana rezerva jajčnika s posledično POJ, saj jim po ozdravljenju omogočajo zanositev z lastnimi gametami. Razvili in uveljavili so se številni načini ohranjanja plodnosti pri onkoloških bolnicah, vse od spremenjenih kirurških postopkov pri zgodnjih oblikah raka,¹ predstavitev (transpozicije) jajčnika,² medikamentnega zdravljenja in medikamentne zaščite jajčnikov pred kemoterapevtiki^{3,4} do zamrzovanja zarodkov, jajčnih celic ter presaditve jajčnika,⁵ odvisno od vrste malignoma, starosti ženske in načrtovanega načina zdravljenja.

Citotoksični dejavniki

Kemoterapija. Posledica kemoterapije na delovanje jajčnika je lahko akutna odpoved jajčnika (AOJ) ali zmanjšana rezerva jajčnika in posledična POJ, odvisno od odmerka, vrste kemoterapevtika in starosti ženske. AOJ se pojavi že med zdravljenjem ali neposredno po njem in je posledica zdravljenja z najbolj agresivnimi kemoterapevtiki, ki vplivajo na rast in zorenje foliklov s posledičnim propadom primordialnih foliklov, ker stromalne celice skorje jajčnika nadomesti kolagen. Posledici sta amenoreja in dokončna neplodnost. POJ je pogost dolgoročni stranski učinek kemoterapije zaradi zmanjšane rezerve jajčnika, ki je posledica zmanjšane števila foliklov, fibroze in napredujočega propada foliklov.^{6,7} Zanj je značilno, da se menstruacijski cikel po zdravljenju sicer obnovi, vendar pa nastopi prezgodnja menopavza praviloma pred štiridesetim letom. Kemoterapija povzroči amenorejo in neplodnost v 40–68 %.⁸

Vsi kemoterapevtiki pa nimajo enakega negativnega učinka na jajčnik in jih glede na gonadotoksičnost lahko razvrstimo v 3 skupine:⁹ v skupino z največjim tveganjem sodijo alkilirajoči agensi, ciklofosfamid, busulfan, melfan in nitrogen mustard; v skupino z zmernim tveganjem uvrščamo cisplatin in adriamicin, medtem ko metotreksat, 5-fluoracil, actinomycin, bleomycin, vinkristin in 6-merkaptopurin sodijo v skupino z manjšim tveganjem. Natančno incidenco POJ kot posledico kemoterapije je težko ugotoviti, saj razen vrste kemoterapevtika nanjo vplivajo še dodatni dejavniki, in sicer starost bolnice, odmerek in kombinacija kemoterapevtikov ter kombinacija kemo- in radioterapije. Večji negativni učinek ima enkratni odmerek kot enak odmerek, razdeljen v več manjših, in kombinacija kemoterapevtikov. Razumljivo je, da je negativni učinek večji pri starejših bolnicah, saj se rezerva jajčnika z leti zmanjšuje tudi pri zdravih ženskah. Incidenca POJ je pri mladostnicah, zdravljenih zaradi raka, 4-krat večja kot pri zdravih, pri ženskah med 21. in 25. letom pa se zveča za faktor 27.¹⁰ Popolno amenorejo povzroči pri ženskah, starejših od 40 let, že odmerek 5 g ciklofosfamida, pri ženskah v starosti

20–30 let odmerek 20 g ter pri ženskah med 30 in 40 leti 9 g.¹¹ Kombinacija radioterapije in alkilirajočih kemoterapevtikov je pogost vzrok za POJ in skoraj 100-odstotno neplodnost.

Radioterapija. Je pogost način zdravljenja malignomov v mali medenici in trebušni votlini vendar pa se kljub sodobnim računalniško vodenim napravam za obsevanje ni mogoče vedno izogniti obsevanju jajčnika. Tolerančni odmerek jajčnika je odvisen od obsevanega volumna, celokupnega obsevalnega odmerka oziroma od tega, na kakšno število obsevanj je razdeljen, in od starosti bolnice.¹² Odmerek 5–20 Gy na jajčnik povzroči popolno uničenje jajčnika¹³ ne glede na starost bolnice, medtem ko odmerek, manjši od 2 Gy, zmanjša rezervo jajčnika za 50 %.¹⁴ Obsevalni odmerek 14–30 Gy ima negativen učinek tudi na maternico, kar povzroči moteno vgnezditev zarodka, odmerek 85 Gy pa uniči endometrijo do te mere, da zanositev skorajda ni mogoča.¹⁵ Te ugotovitve so zlasti pomembne za države, kjer ni dovoljena nadomestna mati.

Preprečevanje vpliva citotoksičnih snovi na jajčnik

Zaščita z zdravili. Na osnovi spoznanj, da so jajčniki deklic pred puberteto manj občutljivi na citotoksične snovi,¹⁶ se je pojavila zamisel, da bi to stanje posnemali z uporabo analogov GnRH, ki so se v študijah na živalih izkazali kot učinkovita zaščita pred učinkom ciklofosfamida. V številnih študijah, ki jih je analiziral Blumenfeld,¹⁷ se je izkazalo, da je pri uporabi analogov GnRH pred kemoterapijo pogostost POJ zmanjšana, medtem ko oralna kontracepcijska sredstva in gestageni nimajo zaščitnega učinka. Ne glede na to, da je veliko študij retrospektivnih in bi bile potrebne še prospektivne, pa je Recchia s sod. ugotovil, da GnRH pri bolnicah z zgonjim hormonsko odvisnim rakom doje dolgoročno zaščitijo delovanje jajčnika in izboljšujejo pričakovane klinične rezultate.¹⁸ Visok odstotek spontanih menstruacij in ovulacij pomembno izboljša kakovost življenja, žal pa ne tudi stopnje zanositev, kar potrjujejo tudi sistematski pregledi raziskav

in meta-analize. To govori v prid ugotovitvi, da kemoterapija okvari jajčno celico.¹⁹

Zaščita jajčnika pred obsevanjem – predstavitev (transpozicija) jajčnika. Malignomi v mali medenici prizadenejo številne ženske v reproduktivnem obdobju. Posledica ne le onkološke kirurgije, temveč tudi radio- in kemoterapije je neplodnost. Tehniko predstavitev, ki se uporablja najpogosteje, je že leta 1998 opisal Tulandi.²⁰ Kirurški postopek je sorazmerno enostaven in ga je mogoče izvesti laparoskopsko ali z odprtim kirurškim postopkom hkrati s histerektomijo. Jajčnikovo vez (lig. ovarii proprium) in mezoovarij prekinemo vse do infundibulopelvičnega ligamenta. Jajčnik nato s šivom pritrdimo visoko na mišico psoas ali na mesto, kjer se križajo žile in sečevod, na spodnji del pa nastavimo dve kovinski sponki, kar omogoča, da jajčnik prepoznamo med obsevanjem. Slaba stran tega postopka je prekinitev prekrvitve, kar neugodno vpliva na delovanje jajčnika.²¹ Modifikacijo te tehnike, pri kateri se jajčnik brez prekinitve njegovega ligamenta s šivom pritrdi na sprednjo trebušno steno, je opisal Kung.²² Kirurška predstavitev jajčnika iz male medenice vsaj 3 cm iz zgornjega roba obsevalnega polja ohrani funkcijo jajčnika v 88,6 %, stopnja zanositve pa je 80 %, če ostanejo rodila morfološko nepričakovana.²³ Postopek ne ohranja le plodnosti, temveč omili tudi težave, ki bi jih povzročila prezgodnja menopavza.²⁰

Prednost tega kirurškega postopka je tudi, da lahko hkrati odvzamemo in zamrznemo koščke tkiva jajčnika in posrkamo vse vidne folikle z nezrelimi jajčnimi celicami. Po odtajanju lahko odmrznjeno tkivo jajčnika presadimo, nezrele celice pa tako dozoriijo *in vitro* in se oplodijo. Indikacije za predstavitev jajčnika so: rak danke, zgodnji rak materničnega vratu, meduloblastom, limfomi in nekateri redki tumorji v mali medenici (sakrokocigealni tumorji) ter tumorji kraniospinalne osi.

Kirurški postopki pri malignomih, ki ohranjajo plodnost (t. i. fertility-sparing kirurgija)

Čeprav ginekološki malignomi prizadejejo predvsem ženske z zaključeno rodnostjo, pa nekateri prizadenejo že deklice in mlade ženske, ki bi želele ohraniti plodno sposobnost ali pa so celo neplodne. Pri nekaterih zgodnjih oblikah malignomov je pri teh ženskah mogoč manj radikalen kirurški poseg, ki omogoča ohranitev plodnosti. Odločitev o postopku, ki bi ohranil plodno sposobnost, mora biti skrbno pretehtana na osnovi vrste in razširjenosti malignoma, osebne in družinske anamneze in želje po ohranitvi plodnosti. Želja po ohranitvi plodnosti pa nikakor ne sme prevladati in ogroziti najučinkovitega načina zdravljenja, ki omogoča ozdravitev. Najpogostejši malignomi, pri katerih je mogoče s konzervativnimi postopki ohraniti plodnost, so zgodnje oblike raka jajčnika, materničnega vratu in endometrija.

Malignomi jajčnika. Germinalni tumorji jajčnika predstavljajo 5 % vseh malignomov jajčnika, vendar pa je zanje značilno, da prizadenejo predvsem deklice in mladostnice. Razen disgerminoma, ki je obojestranski v 15 %, so praviloma enostranski in ob odkritju v približno 60 % v stadiju I. Pri enostranski prizadetosti jajčnika je dovolj enostranska adnektomija in ocena stopnje (staging), kar omogoča, da ohranimo plodnosti in spontano zanositev.¹ Obojestranska prizadetost zahteva obojestransko adnektomijo, vendar pa te ženske lahko zaradi ohranjene maternice zanosijo le z darovano jajčno celico (če jajčne celice niso bile pred tem shranjene), ker jajčnik, ki ga je prizadel malignom, ni primeren za zamrzitev in kasnejšo presaditev.⁵ Razen pri disgerminomu v stadiju I in nezrelem teratomu v stadiju I A kirurško zdravljenje običajno dopolnimo s kemoterapijo. Kemoterapevtiki, ki se uporabljajo, so uvrščeni v skupino s srednjim tveganjem, zato je pogostost POJ le do 30 %.^{16,24}

Stromalni tumorji prizadenejo večinoma ženske po menopavzi, čeprav se lahko pojavijo v kateri koli starosti. V več kot 95 % so

enostranski in jih odkrijemo v stadiju I.¹ Posebna oblika granulosa celičnega tumorja je juvenilni granulozni celični tumor, ki se histološko razlikuje od bolj pogoste zrele oblike in v več kot 80 % prizadene ženske, mlajše od 20 let, vendar ima odlično napoved izida.^{25,26,27} Postopki za ohranjanje plodnosti in za zanositev so enaki kot pri germinalnih tumorjih.

Mejno maligni epitelijski tumorji se pojavijo običajno pri 15–20 let mlajših ženskah kot invazivni. Najpogostejši vrsti sta serozni tumor, ki je enostranski v 50 %, in mucinozni, ki je enostranski v 80–90 %. V stadiju I ju odkrijemo v 60 oziroma 90 %. Za ohranjanje plodnosti običajno zadošča enostranska adnektomija ali celo cistektomija, pri obojestranski prizadetosti pa nekatere kombinacije omenjenih metod s postopkom za oceno stadija (staging) ali brez njega.¹ Omenjeni postopki omogočajo visok delež zanositev.^{28,29,30} Konzervativni kirurški postopki, ki ohranijo plodno sposobnost, so v izbranih primerih možni tudi pri zgodnjem invazivnem raku (stadij IA), vendar pa je potrebno pri ženskah z dejavniki velikega tveganja (družinska anamneza raka jajčnika in dojke, rak dojke, čeprav ozdravljen, pri sami bolnici, v kombinaciji s kemoterapijo) še posebej natančno pretehtati indikacijo za konzervativni postopek. Kljub poročilom o uspešni ohranitvi plodnosti in visokoki stopnji zanositev pa je potrebno upoštevati tudi možnost ponovitve v preostalem jajčniku.^{31,32}

Rak materničnega vratu. Konizacija je rezervirana za mlade bolnice s stadijem IA, kjer zasevki v bezgavke in pogostost ponovitev ne presegajo 1 %.³³ Poseg lahko dopolnimo še z laparoskopsko limfadenektomijo. Radikalna trahektomija je relativno nov postopek pri bolnicah v stadijih IA1, IA2 in IB1.^{34,35} Postopek je možen bodisi z vaginalnim ali abdominalnim pristopom in laparoskopsko limfadenektomijo. Na žalost postopek zaenkrat izvajajo le v redkih centrih, med katerimi je tudi Ginekološka klinika Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.³⁶ Stopnja zanositev je od 41–79 %, vendar je pogostost spontanih splavov večja kot v populaciji.³⁷ Čeprav redko, je mogoča

tudi ponovitev bolezni, vključno s smrtnim izidom.

Zdravljenje z zdravili za ohranjanje plodnosti

Rak endometrija. Ustaljeni postopek pri ženskah z atipično hiperplazijo endometrija, ki je predstopnja karcinoma endometrija, je pri ženskah z zaključeno rodnostjo, pogosto pa tudi pri mlajših, histerektomija z obojestransko adnektomijo in limfadenektomijo ali pri začetnih oblikah in žariščnih spremembah, histeroskopska odstranitev endometrija. Nobeden od omenjenih kirurških postopkov pa ne omogoča vgnezditev in razvoja nosečnosti, kljub temu, da imajo ženske ohranjene lastne spolne celice. Zato je edina možnost nadomestna mati, ki pa jo dovolijo le v redkih državah. Pri ženskah, ki želijo ohraniti plodno sposobnost, lahko zdravimo atipično hiperplazijo in zgodnji rak endometrija z zdravili z medroksiprogesteron acetatom, megestrol acetatom in analogi GnRH, kar omogoča uspešno zanositev in donositev.³

Ohranjanje plodnosti s postopki zamrzovanja-odtajevanja gamet in presaditvijo jajčnika

Indikacije za različne postopke ohranjanja plodnosti, vključno s presaditvijo jajčnika, je leta 2006 objavil Jaques Donnez⁵ in jih razdelil na maligne in nemaligne bolezni.

Maligne bolezni. Zunajmedenični malignomi (osteosarkom – Ewingov sarkom, rak dojke, melanom, nevroblastom, rak debelega črevesa), malignomi medenice – ginekološki (sarkom, rabdomiosarkom, sakralni tumorji, rak danke), ginekološki (zgodnji rak materničnega vratu, nožnice, vulve, izbrani primeri raka jajčnika v stadiju IA) ter sistemske maligne bolezni (Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom, levkemija in meduloblastom).

Nemaligne bolezni. Eno-ali obojestranska ooforektomija (benigni tumorji jajčnika, obsežna in ponavljajoča se endometrioza; ženske, ki so nosilke BRCA-1 in BRCA-2), tveganje za prezgodnjo menopavzo (Turnerjev

sindrom; družinska obremenjenost, benigne bolezni, ki potrebujejo zdravljenje s kemoterapijo, kot so sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis, Behçetova in Wegenerjeva bolezen) ter presaditev kostnega mozga zaradi srpasto celične anemije, talasemije maior, aplastične anemije in avtoimunskih bolezni, odpornih na imunosupresivno zdravljenje.

Shranjevanje (zamrzovanje-odmrzovanje) zarodkov in jajčnih celic sta ustaljena klinična postopka, indicirana pri ženskah, mlajših od 38 let, ko rezerva jajčnika še ni fiziološko zmanjšana in če je mogoče zdravljenje odložiti za dva do štiri tedne, torej čas, ki je potreben za pridobitev jajčnih celic.

Shranjevanje zarodkov je najuspešnejši način ohranjanja plodnosti, saj je stopnja zanositve v povprečju 30 % na postopek.³⁸ Žal je ta način primeren le za ženske, ki imajo partnerja.

Shranjevanje (zamrzovanje-odmrzovanje) jajčnih celic. Kljub temu, da se je prvi otrok iz zamrznjene-odmrznjene jajčne celice rodil že leta 1986,³⁹ pa so se do nedavnega pojavljali številni pomisleki o upravičenosti zamrzovanja jajčnih celic. Ugotovili so, da zamrzovanje močno vpliva na zono pelucido in jo otrdi, da zamrzovanje povzroči depolimerizacijo delitvenega vretena in da pride do okvare celičnega skeleta, kar zmanjšuje možnost uspešne oploditve in lahko pri potomcih povzroči nepravilosti in malformacije.⁴⁰ Vse te ugotovitve pa so danes v precejšnji meri ovrgli, saj je po izboljšanju postopkov zamrzovanja postalo zamrzovanje jajčnih celic klinična praksa, vrstijo pa se tudi poročila o rojstvu zdravih otrok,⁴¹ tudi na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Dolgo časa ustaljen postopek počasnega zamrzovanja v novejšem času vse bolj nadomešča nov način, in sicer vitrifikacija. Ta način prepreči nastanek kristalov v celici in zato izboljša rezultate. Najprej se je uveljavila vitrifikacija za zamrzovanje zarodkov, rezultati pa so najmanj primerljivi, če ne boljši kot s postopkom počasnega zamrzovanja.⁴² Čeprav je obstajala bojazen, da bi lahko vitrifikacija jajčnih celic zaradi toksičnih snovi v krioprotektantu lahko imela negativne posledice na otroke, se to ni potrdilo. Analiza 58 poročil je pokazala, da ni razlike v po-

gostosti prirojenih nepravilnosti pri otrocih, rojenih po načinu počasnega zamrzovanja in vitifikacije, in je enaka pogostosti pri otrocih, spočetih po naravni poti (1,3 %).⁴³ Stopnja preživetja, oploditve, delitve, delež visoko kakovostnih zarodkov in blastocist so statistično pomembno večji pri uporabi postopka vitifikacije.⁴⁴ Slaba stran teh postopkov je v tem, da je za pridobitev jajčnih celic potrebno spodbujanje ovulacije z gonadotropini, ki traja dva, lahko tudi tri tedne, kar lahko odloži pravočasen začetek zdravljenja malignoma. Kljub temu, da Azim s sod. ugotavlja,⁴⁵ da pri ženskah z rakom dojke spodbujanje ovulacije z gonadotropini vsaj kratkoročno ne vpliva na ponovitev bolezni, pa do izvedbe večjega števila prospektivnih raziskav na večjem številu žensk in z daljšim sledenjem prevladuje mnenje, da je zaradi velike koncentracije estrogenov, ki se tvorijo pri spodbujanju ovulacije z gonadotropini, ta način zdravljenja vprašljiv pri bolnicah s hormonsko odvisnimi tumorji, predvsem z rakom dojke, zato pri njih priporočamo spodbujanje ovulacije s tamoksifenom oziroma z učinkovitejšim letrozolom in z dodatkom nizkih odmerkov gonadotropinov.^{46,47}

Shranjevanje in presaditev tkiva jajčnika. Za bolnice, ki potrebujejo takojšnjo kemoterapijo oz. radioterapijo, je shranjevanje tkiva jajčnika ter kasnejša presaditev tkiva v medenično votlino (ortotopna presaditev) ali zunaj nje (heterotopna presaditev) edina možnost za ohranitev lastnih gamet. Kljub vedno novim poročilom o rojstvu otrok iz tkiva presajenega jajčnika, pa uspešnost postopka zaenkrat še ni primerljiva z zamrzovanjem zarodkov in jajčnih celic in je še predmet raziskav, zato je težko navesti, za katere ženske je postopek primeren. Po mnenju uglednih strokovnjakov, ki vodijo velike programe ohranjanja plodnosti, je postopek primeren za ženske, pri katerih je zaradi gonadotoksičnih agensov tveganje za POJ večje od 30–50 %. To so Hodgkinov limfom, sarkomi in rak dojke, gonadotoksični agensi pa zunanje obsevanje male medenice v odmerku, večjem od 5–10 Greyev, alkilirajoči kemoterapevtiki ter postopki presaditve kostnega mozga pri ženskah, mlajših od 35 (38) let.^{12,13,48,49}

Ortotopna presaditev tkiva jajčnika. Pred začetkom zdravljenja odstranimo skorjo enega jajčnika in zamrzemo trakove v velikosti 1,0 x 1,0 x 5,0 mm. Po končanem zdravljenju te koščke odmrzemo in prišijemo v preostali jajčnik, ki smo mu pred tem odstranili skorjo. Postopek je mogoče izvesti laparoskopsko ali skozi laparatomijo. Prvo uspešno presaditev tkiva jajčnika in spontano zanositev ter rojstvo zdravega otroka je leta 2004 objavil Donnez s sod.⁴⁹ Kljub temu, da je objavljenih več poročil o uspešnih zanositvah in rojstvih otrok po ortotopni presaditvi tkiva jajčnika, bodisi spontanah bodisi s postopkom zunajtelesne oploditve,^{50,51} je zaenkrat uspešnost majhna in ostaja predmet raziskav. Slaba stran tega postopka je dejstvo, da zaradi ishemije in časa, ki je potreben za neovaskularizacijo, po presaditvi propade od 65 do 90 % foliklov.^{52,53} Številni folikli so prazni, velik delež celic je nenormalnih ali nezrelih, stopnja prenosa zarodkov pa nizka.⁵⁴ Pri tem je omejeno tudi preživetje presajenega tkiva.⁵⁵

Heterotopna presaditev tkiva jajčnika. Ta način presaditve tkiva je primeren takrat, če zaradi stanja v mali medenici ni mogoče presaditi tkiva v ložo jajčnika ali na preostali jajčnik. Tkivo jajčnika običajno presadimo v podkožje podlakti ali trebušne stene nad sramno kostjo. Prednost postopka je dejstvo, da ni potrebe po splošni anesteziji. Pri tem načinu seveda ni možna spontana zanositev, temveč le IVF. Kljub razvoju zarodka, ki ga pridobimo na ta način,⁵⁶ pa do danes še ni uspelo rojstvo otroka iz ortotopno presajenega tkiva.⁵⁷

Presaditev celega jajčnika. Presaditev celega jajčnika zaradi žilne anastomoze omogoča takojšnjo prekrvitev tkiva, kar prepreči ishemijo in propad velikega števila foliklov.⁵⁸ Sherman in sod. poročajo o prvi uspešni zanositvi po presaditvi svežega celega jajčnika pri monozigotnih dvojčicah.⁵⁹ Žal imajo le redke onkološke bolnice monozigotne dvojčice, zato je potrebno njihov jajčnik pred zdravljenjem in presaditvijo zamrzniti. Medtem ko poročajo o uspešnih zamrznitvah in presaditvah celega jajčnika pri zajcih, ovcah in podganah,⁶⁰ ostaja zamrzitev in presaditev celega jajčnika pri primatih in tudi človeku še vedno problematična in

predmet raziskav. Velikost organa povzroča težave pri prehodu krioprotektanta v veliko maso tkiva, tvorba kristalov v žilah pa povzroči njihovo okvaro.⁵ Raziskave so usmerjene predvsem v razvoj ustreznih krioprotektantov in zamrzovalnih komor.

Tveganje za zasevke. Pred zamrznitvijo in presaditvijo je potrebno izključiti prisotnost zasevkov v tkivu, zato je presaditev tkiva jajčnika indicirana le pri bolnicah in boleznih, pri katerih je tveganje za razsoj bolezni zelo majhno. To so Hodgkinov limfom in ne-Hodgkinovi limfomi, sarkomi; pri raku dojke je potrebna posebna previdnost pri pozitivnih bezgavkah.⁴⁸

Izolirani primordialni folikli. Gojenje primordialnih foliklov predstavlja velik izziv. Potekajo številne raziskave, saj ti predstavljajo več kot 90 % folikularne rezerve in so zelo odporni na poškodbe zaradi zamrzovanja, vendar pa je njihova osamitev zelo težavna.⁵

nih ginekologov in embriologov, saj moramo vsako indikacijo skrbno pretehtati in se odločiti od primera do primera. Pri odločitvi je potrebno upoštevati vrsto malignoma, napoved izida bolezni, starost bolnice (≤ 38 let), predvideni način zdravljenja (tj. vrsto kirurškega postopka, gonadotoksičnost kemoterapevtika in obsevalni odmerki). Ženske moramo pred začetkom zdravljenja seznaniti s tveganjem za izgubo ali zmanjšanje plodne sposobnosti, ki jo prinaša določeni način zdravljenja ter s postopki in možnostmi za ohranitev plodnosti.

Zaključek

Zaradi vse bolj učinkovitega zdravljenja raka skrb za ženske z rakom ni več usmerjena zgolj v ozdravljenje in preživetje, temveč tudi v ohranitev kakovosti življenja in plodnosti. Pomemben je premik na področju kirurških postopkov, kjer se namesto radikalnih postopkov, ki pomenijo kirurško kastracijo, pri določenih zgodnjih oblikah raka uveljavljajo bolj konzervativni postopki (t. i. fertility-sparing kirurgija). Napredek v laboratorijskih tehnikah omogoča shranjevanje zarodkov, jajčnih celic in tudi tkiva jajčnika, čeprav uspešnost slednjega še ni primerljiva z rezultati klinično uveljavljenih postopkov zamrzovanja zarodkov in jajčnih celic ter je še v precejšnji meri predmet raziskav. Shranjeni genetski material omogoča številnim ženskam, pri katerih so posledica zdravljenja AOJ, POJ ali zgolj zmanjšana rezerva jajčnika, po končanem zdravljenju zanositev z lastnimi spolnimi celicami. Spodbudni rezultati na področju ohranjanja plodnosti pri onkoloških bolnicah opravičujejo ustanavljanje bank genetskega materiala, predvsem zaradi hitrega napredka na področju razvoja krioprotektantov in zamrzovalnih komor. Za uspešnost in odločitve o postopkih je nujno sodelovanje onkologov, reproduktiv-

Literatura

1. Gershenson DM. Fertility- sparing Surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 43: 43–7.
2. Elizur SE, Tulandi t, Meterissian S, Huang JY, Levin D, Tan SL. Fertility preservation for young women with rectal cancer-A combined approach from one referral center. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1111–5.
3. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 718–25.
4. Del Mastro L, Giraudo S, Levaggi A, Pronzato P. Medical approaches to preservation of fertility in female cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 387–96.
5. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendockt A, Demille D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 519–35.
6. Lo Presti, Ruvolo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 Suppl. 1: S33–40.
7. Oktem O, Oktay K. Quantative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian reserve and stromal function. *Cancer* 2007; 110: 2222–9.
8. Gurgan T, Salman C, Demiroglu A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta* 2008; 29: S152–S9.
9. Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 21–6.
10. Larsen EC, Muller J, Schmigelow K, Rechner C and Anderson AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307–14.
11. Shalet SM. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. *Cancer Treat Rep* 1980; 7: 739–46.
12. Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertil Steril* 2009; 92: 417–27.
13. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 738–44.
14. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117–21.
15. Crichley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 64–8.
16. Tangir J, Zeltermann D, Ma W, Schwarz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cells of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 251–7.
17. Blumenfeld Z. Ovarian cryopreservation versus ovarian suppression by GnRH analogues: primum non nocere. *Hum Reprod* 2004; 19: 1924–5.
18. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro A, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve outcomes in young women with early breast cancer. *Cancer* 2006; 106: 14–23.
19. Bedaiwy M, Abou-Seta A, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar S, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 95: 906–14.
20. Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before radiotherapy. *Fertil Steril* 1998; 70: 381–3.
21. Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman C, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 2006–14.
22. Kung FT, Chen HC, Huang CC, Ho JT, Cheng BH. Preservation of ovarian germinal follicles by temporary laparoscopic ovarian transposition in teenaged girls undergoing irradiation for radio-sensitive nervous system tumors. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47: 300–4.
23. Morice P, Thiam Ba R, Castaigne D. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod* 1998; 13: 660–3.
24. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu MG, Bini S, Locatelli A, Bratina G, et al. Survival et reproductive function in patients with malignant ovarian germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1015–20.
25. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschule W, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2357–63.
26. Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nioul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. *J Clin Oncol* 1988; 6: 990–5.
27. Powell JL, Johnson NA, Bailey CL, Otis CN. Management of advanced granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1988; *Gynecol Oncol* 1993; 48: 119–23.
28. Lim-Tan S, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 775–81.
29. Morris R, Gershenson D, Silva EG, Follen M, Morris M, Wharton JT. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 541–7.
30. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001; 75: 92–6.
31. Morice P, Wicard-Poque F, Rey AN, El-Hassan J, Pautier P, L'Homme C, et al. Results of conservative treatment in epithelial carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2412–8.
32. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated for fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 1–7.
33. Morris M, Mitchell M, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conisation as definite treatment for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 193–6.

34. Dargent D. Radikal trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer. *Bull Acad Natl Med* 2001; 185: 1295–304.
35. Shepherd JH, Spencer C, Herod J. Radical vaginal trachelectomy as a fertility sparing procedure in women with early stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006; 113: 719–24.
36. Meglič L, Kobal B. Vaginal radical trachelectomy. In: Ribič-Pucelj M. 15th basic and advanced course on gynaecological endoscopic surgery with international participation; 2010 junij 7–11; Ljubljana, Slovenija.
37. Plante F. Fertility preservation in the management of cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2003; 8: 412–23.
38. Virant-Klun I, Tomažević T, Bačer-Kermavner L, Mivšek J, Valentinčič-Gruden B, Meden-Vrtovec H. Successful freezing and thawing of blasocysts cultured in sequential media, using a modified method. *Fertil Steril* 2003; 79: 1428–33.
39. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 1(8486): 884–6.
40. Trounson A, Kirby C. Problems in the cryopreservation of the unfertilized eggs by slow cooling in dimethyl-sulfoxide. *Fertil Steril* 1989; 52: 778–86.
41. Fossas N, Marina F, Torres PJ. The births of five Spanish babies born from cryopreserved donated oocytes. *Hum Reprod* 2003; 18: 1417–21.
42. Son WY, Tan SL. Comparison between slow freezing and vitrification for human embryos. *Expert rev. Med. Devices* 2009; 6: 1–7.
43. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *RBO* 2009; 18: 769–76.
44. Cao YX, Xing Q, Cong L, Zhang ZG, Weil JL, Zhou P. Comparison of survival and embryonic development in human oocytes cryopreserved by slow-freezing and vitrification. *Fertil Steril* 2009; 92: 1306–11.
45. Azim AA, Constantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 28: 2612–3.
46. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G. Letrozol reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol metab* 2006; 91: 3885–90.
47. Samuel Kim S, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. *Ferti Steril* 2011; 95: 1535–43.
48. Von Wolf M, Donnez J, Havatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy-A technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009; 1547–53.
49. Wallace WH, Anderson RA, Irvin DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209–18.
50. Donnez J, Dolmans M, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
51. Anderson CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Ducholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23: 2266–72.
52. Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, Demylle D, Cheron AC, VanLangendockt A, et al. Pregnancy and livebirth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2011; 95: 1787.e1–4.
53. Baird DT, Campbell BK, Souza, Teller EE. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196°C. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2004; 113: 55–9.
54. Nisolle M, Godin PA, Casanas-Roux F, Qu J, Motta P, Donnez J. Histological and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice. *Fertil Steril* 2000; 74: 122–9.
55. Dolmans MM, Donnez J, Camboni A, Demylle D, Amorin C, VanLangendockt A, et al. IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. *Hum Reprod* 2009; 2778–87.
56. Kim SS, Lee WS, Chung MK, Lee HC, Lee HH, Hill D. Long term ovarian function after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients. *Fertil Steril* 2009; 91: 2349–53.
57. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837–40.
58. Bedaiwy MA, Tommaso F. Whole ovary transplantation. *Clin Obstet & Gynecol* 2010; 53: 797.
59. Sherman J, Silber SI, Grudzinskas G, Gosden RG. Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary. *N Engl J Med* 2008; 2617–8.
60. Chen C, Chen S, Chang F, Wu G, Liu J, Yo C. Autologous heterotransplantation of intact rabbit ovary after cryopreservation. *Hum Reprod* 2005; 20(suppl): i149–i50.