

Slovensko društvo za reproduktivno medicino
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

7. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras

Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah in bolnikih

Zbornik

Ljubljana, november 2011

7. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras

Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah in bolnikih

Ljubljana, november 2011

Urednica:	Martina Ribič Pucelj
Lektorica:	Mojca Pirc
Oblikovanje:	Ivan Verdenik
Izdajatelj:	Slovensko društvo za reproduktivno medicino
Tisk:	Tiskarna Bori
Število izvodov:	250

Strokovni odbor:

Martina Ribič Pucelj (predsednica), Simona Borštnar, Borut Kobal, Tomaž Tomaževič, Irma Virant Klun, Veljko Vlaisavljevič, Andrej Vogler, Eda Vrtačnik Bokal, Branko Zorn.

Organizacijski odbor:

Andrej Vogler (predsednik), Helena Ban Frangež, Nina Jančar, Martina Pečlin, Bojana Pinter, Mojca Pirc, Barbara Požlep, Vesna Šalamun, Ivan Verdenik, Eda Vrtačnik Bokal.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Vsebina

Epidemiologija raka in stopnja preživetja v Sloveniji v populaciji do 39 let.....1	
<i>Maja Primic Žakelj</i>	
Vplivi starosti in drugih dejavnikov na plodno sposobnost.....5	
<i>Tomaž Tomaževič</i>	
Objektivno ugotavljanje rezerve jajčnih celic.....8	
<i>Veljko Vlasisavljevič</i>	
Vpliv protirakavih zdravil na plodnost.....11	
<i>Simona Borštnar</i>	
Zdravljenje raka dojke pri mladih ženskah.....15	
<i>Simona Borštnar</i>	
Vpliv radioterapije na plodnost pri onkoloških bolnicah in bolnikih.....19	
<i>Tanja Marinko</i>	
Zdravljenje novotvorb krvotvornih organov in ohranjanje plodne sposobnosti.....22	
<i>Peter Černelč</i>	
Ohranjanje plodnosti: mejno maligni in maligni tumorji jajčnika.....25	
<i>Kobal B, Cvjetičanin B, Barbič M, Meglič L, Možina A</i>	
Rak materničnega vratu.....29	
<i>Leon Meglič</i>	
Ohranjanje plodnosti pri bolnicah z rakom endometrija.....32	
<i>Andrej Vogler</i>	
Priprava onkološke bolnice na odvzem jajčnih celic.....36	
<i>Eda Vrtačnik Bokal</i>	
Zamrzovanje zarodkov, jajčnih celic in tkiva jajčnika.....41	
<i>Irma Virant-Klun</i>	
Zamrzovanje semena in tkiva moda.....46	
<i>Borut Kovačič</i>	

Transpozicija (prestavitev) jajčnika in presaditev tkiva jajčnika.....	50
<i>Martina Ribič-Pucelj</i>	
Plodnost po zdravljenju raka moda.....	53
<i>Branko Zorn</i>	
Oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP) z darovanimi spolnimi celicami pri onkoloških bolnikih in bolnicah.....	58
<i>Bojana Pinter, Liljana Bačer Kermavner</i>	
Banka genetskega materiala onkoloških bolnic in bolnikov na Ginekološki kliniki v Ljubljani.....	63
<i>Vesna Šalamun</i>	
Ohranjanje plodnosti skozi oči bolnikov z rakom.....	68
<i>Kristina Modic</i>	

Avtorji prispevkov

Liljana Bačer Kermavner,

doc. dr. Matija Barbič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

Simona Borštnar

Branko Cvjetičanin, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

prof. dr. Peter Černelč, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana,

doc. dr. Borut Kobal, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana l

Borut Kovačič

Tanja Marinko

Leon Meglič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

Kristina Modic

Andrej Možina, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.,

doc. dr. Martina Ribič Pucelj, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

Vesna Šalamun, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

Irma Virant Klun

prof. dr. Veljko Vlaisavljević, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor

doc. dr. Andrej Vogler, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

Branko Zorn, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva ul. 3, 1000 Ljubljana

Epidemiologija raka in stopnja preživetja v Sloveniji v populaciji do 39 let

Maja Primic Žakelj

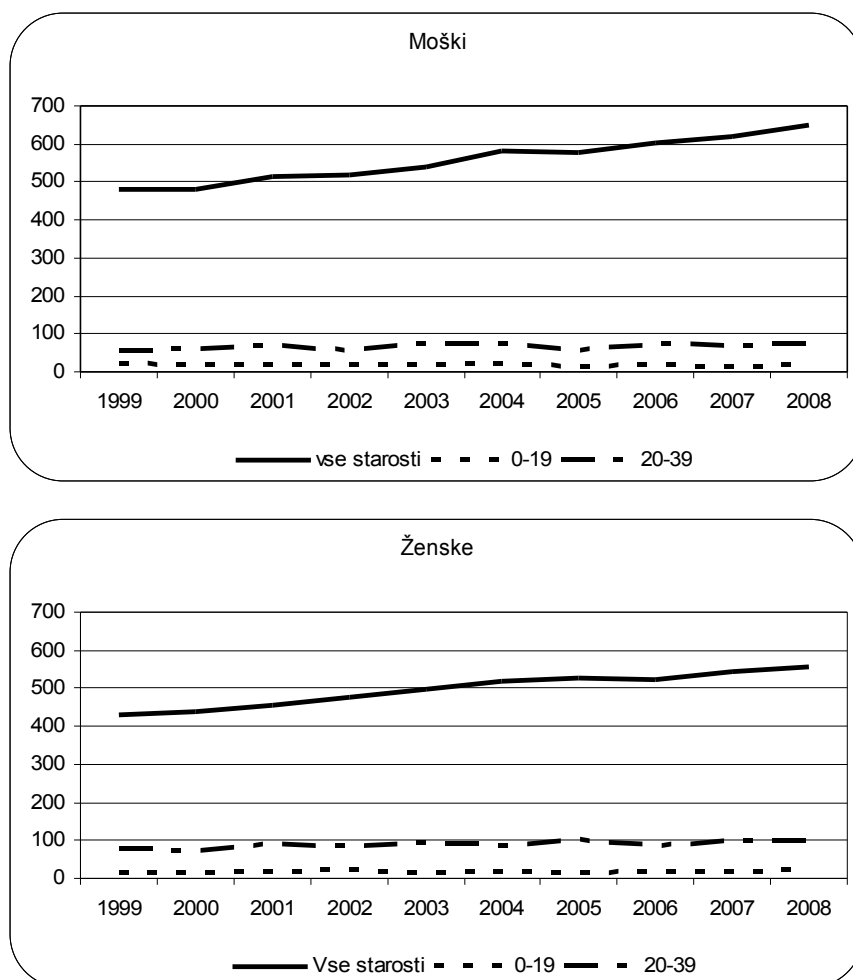
Uvod

Rak ni ena sama bolezen, pač pa več sto različnih, ki lahko vzniknejo v vseh tkivih in organih človeškega organizma. Razlikujejo se po pogostnosti, zdravljenju in izidu, imajo pa tudi različne, bolj ali manj znane dejavnike tveganja. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije se ogroženost z rakom v Sloveniji zmerno večja, največja pa je v starejših letih; od vseh rakavih bolnikov leta 2008 (12.180) je kar 60 % moških in 57 % žensk zbolelo po svojem 65. letu, do 39. leta pa 257 moških (2,1 %) in 313 (2,5 %) žensk. Pri otrocih in mladostnikih (do 20. leta starosti) obsegajo rakave bolezni 0,6 % vseh novih primerov raka, pri mlajših odraslih, starih 20–39 let, pa 4,1 %. Podobno majhen delež zavzemajo raki pri otrocih in mladostnikih tudi v večini drugih evropskih držav. Čeprav bolezen z javnozdravstvenega vidika med mlajšimi ni tako veliko breme, pa je na osebni ravni preizkušnja za bolnika in družino, ne le v času zdravljenja in okrevanja, pač pa tudi kasneje, zaradi poznih posledic zdravljenja, nastanka novega primarnega raka ali okvare organov, ki imajo lahko za posledico tudi zmanjšano plodnost.

Pogostejši raki pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih

V splošnem se incidenčna stopnja raka v Sloveniji večja in se je v zadnjih desetih letih pri moških povečala za 35 % (od 479,9/100.000 na 649,1/100.000), pri ženskah pa za 30 % (od 429,4/100.000 na 556,6/100.000). Postopno se incidenčna stopnja večja tudi med otroci in mlajšimi odraslimi, vendar s pomembno manjšim povprečnim porastom (slika 1).

Slika 1. Groba incidenčna stopnja vseh rakov po spolu in starosti; Slovenija, 1999–2008.



Pri otrocih in mladostnikih do 20. leta starosti je rak zelo redka bolezen, v zadnjih letih (2004–2008) je v povprečju letno zbolelo 34 dečkov in 32 deklic. Vrste raka, za katerimi zbolijo otroci in mladostniki, se po pogostnosti in biološkem obnašanju razlikujejo od raka odraslih. Najpogostejša vrsta raka pri otrocih so akutne levkemije in solidni tumorji, med katerimi je več (embrionalnih) sarkomov, manj pa karcinomov.

V obdobju 2004–2008 so bile pri **dečkih** najpogostejše levkemije (22 %), sledili so jim tumorji centralnega in avtonomnega živčnega sistema (18 %) in ne-Hodgkinovi limfomi (8 %), pri **deklicah** pa so bili na prvih dveh mestih tudi levkemije (25

%) in tumorji centralnega in avtonomnega živčnega sistema (14 %), na tretjem pa rak ščitnice (11 %).

Mlajših odraslih moških (starih 20–39 let) je zbolelo v povprečju 206 letno; med njimi je dobra tretjina primerov raka mod (34 %), sledi kožni melanom (10 %), za nemelanomskim kožnim rakom (10 %) pa Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom (vsak po 5 %). **Pri mlajših ženskah** (v povprečju je letno 265 novih primerov) pa je bil na prvem mestu rak dojk (21 %), sledili so rak materničnega vratu (15 %), kožni melanom (14 %) in rak ščitnice (11 %).

Preživetje otrok, mladostnikov in mlajših odraslih

Preživetje bolnikov z rakom, ki so zboleli in bili zdravljeni v samostojni državi Sloveniji, je bilo objavljeno v posebni publikaciji Registra raka Republike Slovenije leta 2009. V njej so posebej obravnavani otroci in mladostniki do 19. leta starosti, med odraslimi pa posebej skupina starih 20–49 let. Rezultati so pokazali, da je bilo petletno relativno preživetje otrok in mladostnikov, zbolelih v obdobju 2001–2005, 83 % in se je v 15 letih povečalo za 12 %. Najbolj se je povečalo pri bolnikih s tumorji centralnega živčnega sistema in pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom – pri njih je v zadnjem obdobju doseglo 100 %. Veseli smo lahko, da se s tem rezultatom uvrščamo v evropsko povprečje, kot ga je za to starostno obdobje pokazale raziskava EURO CARE IV in druge mednarodne raziskave. Preživetje odraslih, starih 20–49 let, se prav tako povečuje in je v vsem opazovanem obdobju večje kot pri bolnikih, zbolelih v starejših starostnih skupinah; petletno relativno preživetje odraslih bolnikov, ki so zboleli pred 50. letom starosti v letih 2001–2005, je bilo 70 % in se je v petnajstletnem obdobju povečalo za 13 %.

Zaključek

Z napredkom diagnostike in zdravljenja rakavih bolezni se večja števila ozdravljenih bolnikov. Z vse številnejšimi ozdravljenimi bolniki in vse daljšim opazovanjem po končanem zdravljenju pa prihajajo v ospredje pozni neželeni učinki zdravljenja. Ti lahko prizadenejo različne organske sisteme: srčno-žilnega, mišično-skeletnega, urogenitalnega, respiratornega, prebavnega in endokrinega. Okvara spolnih žlez, primarni hipogonadizem, je najpogostejše posledica neposredne poškodbe spolnih žlez s kemoterapijo, ionizirajočim sevanjem in/ali operativnim posegom. Niso pa zanemarljive tudi nevropsihološke in psihosocialne težave, s katerimi se spopadajo bolniki po končanem zdravljenju. V eni od slovenskih raziskav se je izkazalo, da se mladi odrasli, ki so v otroštvu preboleli raka, pomembno razlikujejo v osebnostni strukturi od slovenskega standardiziranega vzorca. Raziskovalci so ugotovili, da so mladi nekdanji rakavi bolniki pozneje mnogo manj čustveno stabilni, težje obvladajo napetosti, ki se navezujejo na čustvene izkušnje in prav tako težje nadzirajo la-

stno vedenje. Težje se uveljavljajo, so manj energični in dinamični, v odnosu do drugih ljudi pa so pristrčni in prijazni.

Spremljanje dolgoročnih neželenih učinkov zdravljenja je zaradi razmeroma uspešnega zdravljenja in potencialno dolgega življenja po končanem uspešnem zdravljenju posebno pomembno za bolnike, ki so bili zdravljeni v otroštvu. Škodljive posledice večkrat niso vidne že ob koncu zdravljenja, pokažejo se lahko pozneje, med odraščanjem ali šele v odraslem življenju. Manj neželenih posledic prinaša skrbna izbira zdravil, premišljena izbira časa in načinov lokalnega zdravljenja glede na vrsto bolezni, otrokove posebnosti in njegovo razvojno obdobje. Tudi dobro podporno zdravljenje pomaga, da je neugodnih poznih posledic čim manj. Stalno spremljanje zdravstvenega stanja nekdanjih onkoloških bolnikov pa omogoča zgodaj prepoznati opozorilne znake poznih posledic in jih čim prej tudi odpraviti ali vsaj ustaviti njihovo napredovanje.

Ena resnejših poznih posledic so novi primarni raki, ki so pogostejši pri tistih nekdanjih bolnikih, ki so bili obsevani, vendar je večino teh tumorjev spet mogoče uspešno pozdraviti. Relativno tveganje za nastanek drugega raka je pri teh bolnikih 5–15-krat večje kot v splošni populaciji. Eden najpogostejših takih tumorjev je karcinom ščitnice po obsevanju vratu.

Posledice zdravljenja raka pri otrocih nam narekujejo, da je treba vse, ki so se v otroštvu zdravili zaradi rakave bolezni, zdravstveno spremljati do smrti in jim ves čas nuditi pomoč in podporo na vseh življenjskih področjih, saj se s časom opazovanja verjetnost telesnih posledic zdravljenja večja.

Literatura

Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (15. 10. 2011).

Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.

Zadravec-Zaletel L, Bratanič N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol Oncol* 2010; 44: 87–93.

Jazbec J, Ečimović P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 578–81.

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097–105.

Vplivi starosti in drugih dejavnikov na plodno sposobnost

Tomaž Tomaževič

V sodobni družbi je vse več žensk, ki si šele po 35. letu starosti želijo ustvariti družino. Zato je vse več z višjo starostjo žensk povezane neplodnosti. To je pojav razvitega sveta in je povezan z željo žensk po izobrazbi in poklicni karieri v povezavi z ekonomsko negotovostjo in je hkrati povezan z veliko dostopnostjo do učinkovite kontracepcije in umetne prekinitve nosečnosti. Mlade ženske se ne zavedajo, da se jim zmožnost zanositve že v začetku 30. let začenja zmanjševati.

Zmotno je mišljenje, da je plodnost, zmanjšano zaradi starosti, vselej mogoče popraviti s sodobnimi postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). V resnici starost ne vpliva slabo le na zmožnost naravne zanositve, ampak tudi na zmožnost zanositve s postopki OBMP. Ženska v tridesetih letih zanosi povprečno v petih mesecih, ženska pri štiridesetih pa povprečno v dvajsetih. Boljši življenjski pogoji so podaljšali življenjsko dobo žensk, niso pa podaljšali obdobja njihove plodne sposobnosti. Pri moških je starostno upadanje plodne sposobnosti manj očitno.

Zmanjševanje plodne sposobnosti žensk je v prvi vrsti povezano s procesi atrezije jajčnih mešičkov. V tem procesu se število jajčnih celic v jajčniku progresivno zmanjšuje. Plod ženskega spola ima v 20. tednu intruterinega življenja 6 milijonov jajčnih celic. Ob rojstvu jih ostane le še 1-2 milijona, v puberteti 300-500.000, pri starosti 37 let še 25.000 in v starosti 51 let le še 1000. Plodna sposobnost se začne zniževati že po 30. letu starosti, po 35. letu starosti pa se še bolj opazno znižuje. Znižanje rodnosti pa ni povezano le z zmanjšanjem števila, ampak tudi s slabšo kakovostjo jajčnih celic. Zmanjšanje plodne sposobnosti se kaže z višjimi vrednostmi FSH v plazmi, z nižjim številom antralnih foliklov, pa tudi s spremembami nekaterih drugih označevalcev jajčnikove rezerve. Fiziološki mehanizmi zmanjšanja kakovosti jajčnih celic niso docela pojasnjeni. Najverjetneje gre za različne genetske spremembe tako na spolnih kromosomih kot tudi na avtosomih.

Zgodovinski podatki na osnovi starosti ob poroki dokazujejo, da je bila starost od nekdaj zelo pomemben dejavnik neplodnosti. Po podatkih Menkena in sodelavcev je ostalo trajno neplodnih 6 % od vseh parov, ki so se poročili pri 20.-24. letih starosti, 9 % parov, ki so se poročili med 25. in 29. letom, 15 % parov, ki so sporočili med 30. in 34. letom, 30 % parov, ki so se poročili med 35. in 39. letom starosti in 64 % parov, ki so se poročili med 40. in 45. letom starosti.

Zelo lepo prikažejo negativni starostni vpliv na žensko plodnost francoske analize uspešnosti oploditve z darovanim semenom. Uspešnost oploditve z darovanim semenom je obratno sorazmerna s starostjo žensk prejemnic. Kumulativna uspešnost 12 osemenitev je bila pri ženskah, mlajših od 31 let, 74 %, pri ženskah med 31. in 35. letom starosti 62 %, pri ženskah, starejših od 35 let, pa 54 %.

Tudi pri zdravljenju z gonadotropini kot induktorji ovulacije in pri postopkih prenosa gamet v jajcevote se je pokazalo, da je uspešnost zdravljenja obratno sorazmerna s starostjo ženske, medtem ko verjetnost, da bo ženska splavila, s starostjo eksponentno narašča.

Starostno pogojeno zniževanje uspešnosti je najlepše razvidne iz analiz – tudi naših – o uspešnosti postopkov IVF. Po ameriških podatkih za leto 2006 je bila uspešnost prenosa zarodkov pri ženskah pod 35. letom 44,9 %, med 35. in 37. letom 26,6 %, med 38. in 40. letom 15 %, med 41. in 42. letom 15 % in med 43. in 44. letom 6 %. V postopkih OBMP z darovano jajčno celico pa med mladimi in starejšimi prejemnicami ni bilo razlik v uspešnosti. V povprečju je bila uspešnost postopkov z darovano spolno celico 54 %. Ti rezultati dokazujejo, da je neugodni starostni vpliv odvisen predvsem od slabe kakovosti jajčne celice.

Vpliv starosti na uspešnost IVF je razviden tudi pri postopkih IVF v naravnem ciklusu. Primerjava rezultatov med mladimi in starejšimi bolnicami je pokazala statistično značilne razlike med deleži razvoja zarodkov do blastociste, med deleži rojstev živega otroka na prenos zarodkov in med deleži rojstev živega otroka na poskus IVF v naravnem ciklusu (55 proti 29 %, 23 proti 3 % in 13 proti 2 %; $P < 0.001$). Delež spontanega splava je bil pri mlajših nosečnicah po postopku IVF v naravnem ciklusu le 14 %, pri starejših od 39. leta starosti pa 60 % ($P < 0.05$).

Hkrati z verjetnostjo za fiziološko starostno zmanjšano plodnost se s starostjo povečuje tudi verjetnost za nastanek patofizioloških dejavnikov neplodnosti. Bolezenske spremembe na jajcevodih, jajčnikih in maternici zaradi vnetij, endometrioze, razvojne nepravilnosti maternice, ter benigne in maligne novotvorbe na notranjih rodilih ter kirurški posegi, kemoterapija, radioterapija, ter dedni dejavniki lahko dodatno znižujejo plodno sposobnost žensk. Starost vpliva negativno tako na uspešnost zdravljenja neplodnosti in zanositev z naravnim spolnim odnosom kot tudi na uspešnost postopkov OBMP.

Starostno zmanjševanje plodne sposobnosti je obenem povezano z večjo verjetnostjo za nastanek aneuploidij, med katerimi so najpogostejše avtosomne trisomije. Te nastanejo zaradi v starosti pogostejših nepravilnosti mejotske delitve – zaradi sprememb delitvenega vretena in z njimi povezane nondisjunkcije kromosomov. Večja pogostnost teh nepravilnosti se odraža po eni strani v nižjih deležih zanositve, po drugi strani pa v višji pogostnosti spontanega splava. Pri enoplodnih nosečno-

stih z ultrazvočno ugotovljeno srčno akcijo ploda po prenosu svežih zarodkov v postopkih IVF, je bilo pri ženskah, mlajših od 33 let 9,9 % spontanih splavov, pri ženskah, starih od 33-34 let 11,4 %, pri ženskah, starih od 35-37 let 13,7 %, pri ženskah, starih med 38 in 40 let 19,8 %, pri ženskah, starih od 41-43 let pa 29,9 %.

Strokovna literatura pritrjuje domnevi, da je starost neodvisni napovednik fiziološko zmanjšane plodnosti žensk. Starostno zmanjšana plodnost oziroma neplodnost se pojavi že približno 10 let pred časovno nepredvidljivim in individualno posebnim nastopom menopavze – navadno že pred začetkom menstrualnih nepravilnosti, značilnih za perimenopavzno obdobje. Ob fiziološkem, s starostjo povezanim upadanjem rodnosti je sodobna etično neoporečna biomedicinska znanost v veliki meri brez moči. Zavest o fiziološkem, s starostjo pogojenim upadanjem plodnosti in poznavanje resničnih meja OBMP je osnova, na kateri temelji svetovanje neplodnim parom.

Na fiziološki učinek staranja v našem kliničnem delu ne moremo veliko vplivati, razen tako, da mladim ženskam svetujemo, da z nosečnostjo ne odlašajo predolgo in tako, da se pri obravnavanju neplodnih parov čim bolj trudimo skrajšati čas diagnostične in terapevtske obravnave. Tudi ocena jajčnikove rezerve je pri obravnavanju neplodnih parov nadvse pomembna. Ohranjanje jajčnika mora biti, če je to le mogoče, poglavitna skrb tako v kirurgiji jajčnika kot tudi pri uporabi kemoterapije in radioterapije pri mladih ženskah. Pri ženskah, ki so starejše od 35 let, je prav, da že po 6 mesecih neuspešnih spolnih odnosov ali še prej pričnemo s postopki ugotavljanja vzrokov in zdravljenja neplodnosti.

Literatura

ESHRE Capri Workshop Group, 2004. A woman's age and fertility analysis and statistics – SCCRM. Dostopno na <http://www.socialfertility.com/age-and-fertility.html>

Age-related fertility decline: a committee opinion. Dostopno na: www.asrm.org/detail.aspx?id=3982

Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. Science 1986; 23: 1389-94.

[Tomazevic T](#), [Korosec S](#), [Virant Klun I](#), [Drobnic S](#), [Verdenik I](#). Age, oestradiol and blastocysts can predict success in natural cycle IVF-embryo transfer. [Reprod Biomed Online](#) 2007; 15(2): 220-6.

Hull MGR. Clinical disorders affecting ovulation and oocyte quality. In: Grudzinskas JG, Yovich JL, eds. Gametes – The Oocyte. Cambridge University Press 1995: 292-323.

Objektivno ugotavljanje rezerve jajčnih celic

Veljko Vlasisavljević

Uvod

Plodnost žensk se z reproduktivnimi leti spreminja. S starostjo upada verjetnost oziroma sposobnost za zanositev po naravni poti, zvišujeta pa se verjetnosti za spontani splav in zaplete v nosečnosti. Za staranje jajčnika je značilno zmanjševanje števila primordialnih foliklov v kohorti in zmanjševanje deleža kakovostnih jajčnih celic. Zmanjšano rezervo jajčnika (RO) povezujejo z zmanjšanim številom in zmanjšano sposobnostjo jajčnih celic, da ustvarijo zarodek, sposoben ugnezditve.

Rezerva jajčnika (RO)

Z RO opisujemo število in kakovost foliklov, ki se nahajajo v jajčniku v katerem koli reproduktivnem obdobju. Natančna kvantitativna meritev RO bi bila le tista, ki bi upoštevala vse folikle v obeh jajčnikih, ki tvorijo kohorto. Pri neinvazivnem testiranju RO tega ni mogoče doseči in se zato poslužujemo indirektnih znakov kot so primerjave odzivnosti jajčnika na spodbujanje z gonadotropini in verjetnost zanositve. Ocena RO pred začetkom indukcije ovulacije pri starejših od 35 let imajo za koristen diagnostičen postopek (evidence level 3-4).

Testi za ugotavljanje rezerve jajčnika

Bazalna vrednost folitropina (FSH)

Test ocene bazalne vrednosti FSH ima nizko občutljivost, kar pomeni, da vsaka bolnica z znižano RO nima povečanih vrednosti FSH. Tudi obratno, normalne vrednosti FSH ne zagotavljajo jajčne celice dobre kakovosti.

Test nakazuje zmanjšano plodnost ženske in pričakovano slabo odzivnost na gonadotropine ob stimulaciji ovulacije le pri ženskah z zelo visoko vrednostjo FSH, vendar pa tudi ženske z visokimi vrednostmi FSH lahko zanosijo spontano.

Nižja vrednost FSH od 8 IE/L je zaželena, vrednost, ki presega 10 IE/L, pa je povezana z manjšo verjetnostjo spočetja, kar je še posebej verjetno, če je večja od 15 IE/L. Test ni primeren kot diagnostični test za izključevanje bolnic, ampak le kot test za presejanje oz. svetovanje bolnicam pred prvim postopkom zunajtelesne oploditve (IVF).

Antimüllerjev hormon (AMH)

AMH se v menstruacijskem ciklusu ne spreminja. Njegova vrednost v serumu sledi številu antralnih foliklov. S staranjem jajčnika se najprej znižuje vrednost AMH. Njegova vrednost pa z leti upada tudi pri plodnih ženskah.

Vrednosti AMH so višje pri bolnicah s policističnimi jajčniki (PCO) in nižje pri bolnicah s prekomerno telesno težo, kirurško ablacijo tkiva jajčnika, bolnicah po aplikaciji gonadotropinov, kemoterapiji ali obsevanju. Faza menstruacijskega ciklusa, hormonska kontracepcija, nosečnost ali aplikacija GnRH agonistov ne vplivajo na raven AMH.

AMH ima napovedno vrednost za oceno slabe odzivnosti jajčnika na stimulacijo, vendar je veliko manj natančen in uporaben za napoved verjetnosti zanositve.

Rezultati meta-analize ne dajejo testu prednosti pred vrednostjo FSH in štejem antralnih foliklov.

Inhibin B

Napovedna vrednost inhibina B za oceno verjetnosti zanositve je nizka. Vrednost testa ni dovolj zanesljiva, da bi ga lahko svetovali pri vodenju stimulacije ali oceni plodne sposobnosti (NICE guidelines).

Število antralnih foliklov (AFC)

Antralni folikli so majhni folikli premera 2-8 mm. Njihovo število se v ciklusu spreminja (višje v drugi fazi ciklusa kot v prvi) ter upada z reproduktivnim obdobjem.

Število foliklov manjše od 4 pomeni visoko tveganje za nizko plodno sposobnost, vrednosti med 4 in 10 foliklov nakazujejo težavo pri spočetju že v bližnji prihodnosti, število večje od 10 foliklov pa pomeni dober potencial jajčnika za razvoj foliklov in dobro plodno sposobnost.

3D prikaz jajčnika in avtomatsko štetje ter računalniški program za samodejno analizo števila in velikosti antralnih foliklov je prednost pred konvencionalnim štetjem na 2D prikazu.

Test ni primeren za izključitev bolnic v poznem reproduktivnem obdobju iz programa zdravljenja. Lahko se uporabi kot presejalni test pri tistih bolnicah, pri katerih pričakujemo slabo odzivnost na stimulacijo.

Test spodbujanja s klomifen citratom (CCCT – Clomiphene Citrate Challenge Test)

Test sloni na sistemu komunikacije jajčnika in hipofize s posredovanjem FSH. Tretji dan ciklusa ugotavljamo bazalno vrednost FSH. Po aplikaciji klomifen citrata v odmerku 100 mg od 5. do 9. dneva ponovno izmerimo raven FSH na 10. dan ciklusa.

Nenormalni rezultat testa pomeni, da je verjetnost za uspešno zaključeno zdravljenje s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo pomembno zmanjšana.

Primerjalne raziskave napovedne vrednosti testa za ugotavljanje odzivnosti na stimulacijo niso bile boljše od rezultatov drugih testov (bazalni FSH ali AFC).

Literatura

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update 2006; 12(6): 685-718.

La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Carducci Artenisio A, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update 2010; 16(2): 113-30.

Vpliv protirakavih zdravil na plodnost

Simona Borštnar

Uvod

Sistemsko zdravljenje raka je v zadnjih desetletjih doseglo velik napredek. Razvoj in uporaba učinkovitih citostatikov v zadnjih petdesetih letih in tarčnih zdravil v zadnjem desetletju je dramatično izboljšala ozdravljivost številnih rakov. Delež preživelih je vse večji. Zato v spopadanju s to boleznijo danes ni pomembno le najbolj učinkovito zdravljenje, ampak tudi ohranitev najboljše možne kvalitete življenja po zdravljenju raka. Pri mladih bolnikih je ena najpomembnejših nalog ohranitev plodnosti.

Vpliv protirakavih zdravil na plodnost pri ženskah

Citostatiki neselektivno delujejo tako na rakave kot tudi na zdrave, predvsem hitro deleče se celice. Medtem ko si večina normalnih tkiv popolnoma opomore in so neželeni učinki prehodni, je pri jajčnikih drugače. Ženska se namreč rodi z določenim številom primordialnih foliklov, neželeni učinek citostatikov pa se odraži v zmanjšanju njihovega števila. Drugi vzroki neplodnosti pri mladih ženskah z rakom so lahko še hormonske motnje ter anatomske ali žilne spremembe na jajčnikih, maternici, jajcevodih in materničnem vratu.

Za jajčnike so najbolj toksični alkilirajoči citostatiki kot so ciklofosfamid, prokarbazin, klorambucil, karmusin, lomastin, busulfan in drugi, ki so del številnih shem za zdravljenje različnih vrst raka, tako solidnih kot tudi limfomov in levkemij.

V večini raziskav, kjer so preučevali vpliv sistemskega zdravljenja na delovanje jajčnikov, so kot merilo uporabili izostanek menstruacij, čeprav sama ohranitev ali povrnitev menstruacij ne pomeni vedno tudi povrnitev plodnosti. Delež amenorej je odvisen tudi od skupnega odmerka prejetih citostatikov in od starosti bolnice. Tako večina bolnic z rakom dojke, ki so bile ob pričetku zdravljenja mlajše od 30 let, ohrani sposobnost zanositve, medtem ko je delež bolnic te starosti z ohranjeno funkcijo jajčnikov zelo majhen, če so bile zdravljene z intenzivnimi shemami in visokimi skupnimi odmerki alkilirajočih citostatikov, ki se uporabljajo pri zdravljenju Hodgkinovega limfoma ali pri visokodozni terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga ali perifernih matičnih celic. Pogostnost amenoreje glede na vrsto citostatikov oziroma citostatsko shemo je prikazana v tabeli 1.

Tabela 1. Vpliv protirakavih zdravil na razvoj amenoreje

Tveganje amenoreje	Shema zdravljenja	Vrsta raka
Veliko: >80%	CMF, CEF, CAF x 6 (>40let) Ciklofosfamid 5 g/m ² (>40let) Ciklofosfamid 7.5g/m ² (<40let) alkilirajoči citostatiki za kondicioniranje pred transplantacijo (npr. ciklofosfamid, busulfan, melfalan) alkilirajoči citostatiki (npr. ciklofosfamid, ifosfamid, busulfan, BCNU, CCNU) v kombinaciji s TBI ali obsevanjem medenice sheme s prokarbazinom (npr. MOPP, MVPP, COPP, BEACOPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, MOPP/ABVD; COPP/ABVD)	rak dojke številni raki NHL, nevroblastom, ALL, sarkom PKM/PKMC PKM/PKMC, rak jajčnikov, sarkom, nevroblastom, Hodgkinov limfom Hodgkinov limfom
Srednje: 30-70%	CMF, CEF, CAF (30-39 let) AC (>40let)	rak dojke rak dojke
Majhno: <20%	AC (30-39 let) CMF, CEF ali CAF x6 (<30let) KT z nealkilirajočimi citostatiki: ABVD, CHOP, COP antraciklini + citarbin sheme z več citostatiki	rak dojke rak dojke Hodgkinov limfom, NHL AML ALL
Zelo majhno/brez	vinkristin radioaktiven jod	levkemija, Hodgkinov limfom, NHL, nevroblastom, rabdomiosarkom, Wilmsov tumor, Kapošijev sarkom rak ščitnice
Neznano	taksani, oksaliplatin, irinotekan, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, erlotinib, imatinib	različni raki

CMF = ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil; CEF = ciklofosfamid, epirubicin, 5-fluorouracil; CAF = ciklofosfamid, doksorubicin, 5-fluorouracil; BCNU = karmustin; CCNU = lomustin; MOPP = mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin, prednizon; COPP = ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon; ChIVPP = klorambucil + vinblastin + prokarbazin + prednizon; EVA = etoposid, vinblastin, doksorubicin; BEACOPP = bleomicin, etoposid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon; ABVD = doksobubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin; AC = doksorubicin, ciklofosfamid; CHOP = ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon; CoP = ciklofosfamid, vinkristin, prednizon; PKM = presaditev kostnega mozga; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic; NHL = ne-Hodgkinov limfom; AML = akutna mieloična levkemija; ALL = akutna limfoblastna levkemija

Učinek protirakavih zdravil na plodnost pri moških

Pri mladih moških z rakom je začasna neplodnost najpogostejše posledica citotoksičnega delovanja citostatikov na hitro deleče se spermatogonije. Tako nastala začasna neplodnost lahko traja 2 leti. Število semenčic je najmanjše 6 mesecev po zaključku terapije.

Podobno kot pri ženskah je tudi pri moških okvara spermatogeneze odvisna od citostatske sheme, skupnega odmerka citostatikov ter bolnikove starosti. Citostatiki, ki najpogostejše povzročijo razvoj podaljšane ali trajne neplodnosti, so tako kot pri ženskah predvsem alkilirajoči citostatiki, pri bolnikih z rakom mod tudi preparat platine cisplatin. Merljivi učinki kemoterapije na spermatogenezo so: število spermijev, njihova gibljivost, morfologija in integriteta DNK. Pri nekaterih rakih kot sta Hodgkinov limfom in rak mod, se azoospermija lahko razvije pred pričetkom zdravljenja. Neplodnost pri moških z rakom lahko nastane tudi zaradi anatomskih vzrokov (retrogradna ejakulacija, anejakulacija) pa tudi primarne in sekundarne hormonske insuficience. V tabeli 2 je prikazana pogostnost azoospermije glede na citostatsko shemo pri različnih rakih.

Tabela 2. Vpliv protirakavih zdravil na produkcijo spermijev.

Tveganje azoospermije	Shema zdravljenja	Vrsta raka
Veliko: podaljšana azoospermija po zdravljenju	sheme s prokarbazinom: COPP, MOPP, MVPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, MOPP/ABVD, COPP/ABVD alkilirajoči citostatiki pri transplantaciji kostnega mozga (ciklofosfamid, busulfan, melfalan) Kateri koli alkilirajoči citostatik v kombinaciji s TBI ali obsevanjem medenice in mod ciklofosfamid 7.5 g/m ² (<40let)	Hodgkinov limfom PKM/PKMC rak mod, PKM/PKMC, ALL, NHL, sarkomi, nevroblastomi, Hodgkinov limfom NHL, nevroblastom, ALL, sarkom
Srednje: možna podaljšana azoospermija	BEP x2-4 Cisplatin < 400mg/m ² Karboplatin ≤ 2g/m ²	rak mod rak mod rak mod
Majhno: začasna azoospermija	kemoterapija z nealkilirajočimi citostatiki: ABVD, OEPA, NOVP, CHOP, COP	Hodgkinov limfom, NHL
Zelo majhno/brez	iterferon alfa radioaktivni jod	več rakov rak ščitnice
Neznano	irinotekan, bevacizumab, cetuksimab, erlorinib, imatinib	različni raki

COPP = ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon; MOPP = mekloretamin, vinkristin, prokarbazin, prednizon; MVPP = mekloretamin, vinblastin, prokarbazin, prednizon; ChIVPP = klorambucil + vinblastin + prokarbazin + prednizon; EVA = etoposid, vinblastin, doksorubicin; ABVD = doksobubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin; BEP = bleomicin, etopozid, cisplatin; OEPA = vinkristin, etoposid, prednizon, doksorubicin; COP = ciklofosfamid, vinkristin, prednizon; PMT = presaditev kostnega mozga; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic; ALL = akutna limfoblastna levkemija; NHL = ne-Hodgkinov limfom

Zaključek

Diagnoza življenje ogrožujočega raka je hud udarec za mladega bolnika in njegovo družino. Ob soočanju z boleznijo je energija tako onkologa kot tudi bolnika in svojcev usmerjena predvsem v razpravo o prognozi in izbiri najučinkovitejšega zdravljenja. Takrat je v mislih predvsem preživetje, ostale dimenzije življenja pa obstanejo ob strani, za čas po zdravljenju. Ravno pri mladih bolnikih temu ne bi smelo biti tako. Pogovor o tveganju za nastanek neplodnosti in možnostih ohranitve plodnosti bi moral postati del svetovanja pred začetkom zdravljenja, kadar je le možno. Pri mladih bolnicah smo na tem področju do sedaj naredili premalo, medtem ko je pri mladih bolnikih napotitev na kriokonzervacijo sperme pred začetkom zdravljenja bolnikov z rakom mod in limfomov na Onkološkem inštitutu že leta rutinski postopek, sodelovanje z Ginekološko kliniko v Ljubljani in Kliniko za ginekologijo in perinatologijo v Mariboru pri tem postopku pa zgledno.

Literatura

Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2917-31.

Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(32): 4831-41.

Oktay K, Sönmezer M. Chemotherapy and amenorrhea: risk and treatment options. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2008; 24: 408-15.

Stroud JS, Mutch D, Rader J, et al. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertil Steril* 2009; 92(2): 417-27.

Zdravljenje raka dojke pri mladih ženskah

Simona Borštnar

Uvod

Približno vsaka štirideseta bolnica z rakom dojke je mlajša od 35 let. Prognoza mladih bolnic z rakom dojke je slabša v primerjavi s starejšimi bolnicami. To je deloma posledica neugodnih bioloških značilnosti tumorjev pri mlajših bolnicah (manjši delež dobro diferenciranih hormonsko odvisnih tumorjev in večji delež slabo diferenciranih tumorjev z večjim proliferacijskim potencialom), deloma pa pogosteje bolj lokalno napredovale bolezni. Oboje pogojuje agresivnejši potek bolezni. Ne glede na to pa umrljivost za rakom dojke, ki v zadnjih 20 letih kaže trend zmanjševanja v večini zahodnih držav in tudi v Sloveniji, zaradi čedalje uspešnejšega zdravljenja najbolj upada prav v skupini najmlajših bolnic.

Zdravljenje karcinoma dojk pri mladih bolnicah

Bolnice z lokalno omejeno boleznijo zdravljenje navadno začnejo s kirurško odstranitvijo tumorja v dojkah ali odstranitvijo cele dojke. Ob tem se naredi tudi biopsija prve drenažne bezgavke in, če je ta pozitivna, tudi odstranitev pazdušnih bezgavk. Večina bolnic, z izjemo tistih redkih, ki imajo le karcinom in situ, nadaljuje zdravljenje z dopolnilno sistemsko terapijo. Če imajo bolnice lokalno napredovalo bolezen, sistemsko zdravljenje prejmejo že pred operacijo.

Izbor sistemskega zdravljenja ne temelji več le na anatomskem obsegu bolezni (velikost tumorja, razširjenost v pazdušne bezgavke), pač pa predvsem na bioloških značilnostih tumorja kot so: stopnja malignosti (gradus), hormonska odvisnost tumorja, ki jo določata prisotnost estrogenskih ali progesteronskih receptorjev v jedru tumorskih celic in pa izraženost gena oz. receptorja HER-2 na rakavih celicah. V pomoč pri odločanju so tudi drugi dejavniki, ki odražajo proliferacijske značilnosti rakave celice (npr. Ki 67, uPA, PAI-1) in pa genski podpis. Približno dve tretjini predmenopavznih bolnic ima hormonsko odvisne tumorje, približno petina pa HER-2 pozitivne tumorje.

Sistemsko zdravljenje raka dojke je lahko hormonsko, citostatsko ali pa tarčno, usmerjeno proti receptorju HER2. Ne glede na starost vse bolnice s hormonsko odvisnimi tumorji prejmejo dopolnilno hormonsko zdravljenje z antiestrogenom tamoksifenom z ali brez sočasne medikamentozne ovarijske supresije z agonisti LH-RH (npr. goserelinom). Zdravljenje z dopolnilno hormonsko terapijo traja 5 let.

Pri bolnicah, ki imajo dobro diferencirane tumorje z velikim deležem hormonsko pozitivnih celic, je dopolnilna hormonska terapija lahko tudi edino zdravljenje. Ker pa ima le majhen delež mladih bolnic tako ugodne tumorje (t.i. luminalni A tip), večina bolnic s hormonsko odvisnim karcinomom dojke prejme tudi dopolnilno kemoterapijo. V dopolnilnem zdravljenju uporabljamo antraciklina doksorubicin (A) ali epirubicin (E), ciklofosfamid (C), 5-fluorouracil (F), metotreksat (M) ter takšana docetaksel in paklitaksel v različnih shemah. Kemoterapije ne dajemo hkrati s hormonsko terapijo, pač pa najprej zaključimo s kemoterapijo in nato nadaljujemo s hormonsko terapijo. V dopolnilnem zdravljenju zdravimo s kemoterapijo takoj po operaciji, največkrat v tritedenskih intervalih šestkrat zaporedoma ali pa v tedenskih intervalih (npr. s paklitakselom). Ko s KT zaključimo, nadaljujemo zdravljenje s hormonsko terapijo.

Bolnice, ki imajo HER-2 pozitivne tumorje, zdravimo poleg kemoterapije še z anti-HER-2 biološkim zdravilom trastuzumabom. Trajanje anti-HER-2 zdravljenja je po trenutnih priporočilih 1 leto.

Vpliv sistemskega zdravljenja raka dojke na delovanje jajčnikov

Razvoj amenoreje po zdravljenju raka dojke s kemoterapijo je odvisen od vrste citostatikov, skupnega odmerka citostatikov in starosti bolnic ob pričetku zdravljenja. Deleži bolnic v različnih starostnih skupinah, ki so med kemoterapijo postale amenoroične, so prikazani v tabeli 1.

Amenoreja, četudi le prehodna, pri predmenopavznih bolnicah s hormonsko odvisnimi tumorji ugodno vpliva na potek bolezni. Metaanaliza akademske skupine Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group je pokazala, da ovarijska supresija ali ablacija kot dodatek kemoterapiji, tamoksifenu ali obojemu značilno zmanjša tveganje ponovitve bolezni in smrti pri predmenopavznih bolnicah s hormonsko odvisnimi raki. Dobrobiti so majhne in vprašljive pri bolnicah starejših od 40 let, ki so prejele kemoterapijo, medtem ko pri mlajših od 40 let za okoli 25 % zmanjšajo verjetnost ponovitve bolezni in smrti.

Vpliv tamoksifena na delovanje jajčnikov ni tako preučen kot vpliv kemoterapije, saj je delež bolnic, ki so prejele samo tamoksifen, ne pa tudi kemoterapije, razmeroma majhen. V nekaterih raziskavah so poročali o dodatnem vplivu tega zdravila na razvoj amenoreje, druge pa, da nima vpliva. Vpliv transtuzumaba na amenorejo je neznan.

Tabela 1. Pogostnost amenoreje po zdravljenju raka dojke glede na starost in citostatsko shemo.

Citostatska shema	Starost ob diagnozi (leta)	Incidenca (%)
CMF	≤ 35	0
	<40	18-35
	≥ 40	68-93
AC	20-34	0
	35-40	2-21
	≥ 40	31-81
FAC	vse premenopavzne	52-72
CEF	25-39	22-46
	≤ 40	15-61
	> 40	86
AC→paklitaksel	≤ 35	3-10
	35-39	16-37
	≥ 40	42-75
AC→docetaksel	Vse premenopavzne	78
FEC→docetaksel	<40	28
	≥ 40	79

A = doksorubicin, E = epirubicin, C = ciklofosfamid, F = 5-fluorouracil, M = metotreksat

Zdravljenje raka dojke v nosečnosti

Rak dojke je najpogostejši rak v nosečnosti in se razvije pri 1 na 3000 nosečnic, starih od 32 do 38 let. Histopatološke značilnosti tumorja so podobne kot pri nenosečih bolnicah v tej starosti. Povečane in napete dojke med nosečnostjo onemogočijo zgodnje odkritje tumorja, kar je vzrok zakasnitve diagnoze, v povprečju za 5-15 mesecev. Rak dojke se zato pri nosečnicah odkrije v višjih stadijih, prognoza pa je posledično slabša kot pri nenosečih bolnicah iz iste starostne skupine. Prekinitev nosečnosti ne izboljša izhoda bolezni. Rak dojke ne povzroči okvare ploda, ni opisanih primerov prenosa rakavih celic z matere na plod. Kemoterapija v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti ne poveča tveganja za nepravilnosti ploda, vendar pa je lahko povezana s prezgodnjim porodom ali izgubo ploda. Podatki o vplivu hormonske terapije same ali skupaj s kemoterapijo so skopi. Radioterapija lahko okvari plod v katerem koli obdobju razvoja, zato se mora odložiti na čas po porodu.

Nosečnost po zdravljenju raka dojke

Število žensk, ki rodijo po 30. letu starosti, je vse večje. Posledično je večji tudi delež žensk, ki so zbolele za rakom dojke, še preden so rodile. Na voljo je dovolj dokazov, da nosečnost po prebolelem raku dojke ne zvišuje tveganja za ponovitev bolezni. Celo nasprotno, nedavna metaanaliza 14 retrospektivnih raziskav, ki so vklju-

čile skoraj 20000 žensk, ki so se zdravile zaradi raka dojke, je pokazala, da je imela skupina 1244 žensk, ki so po zdravljenju zanosile, 41 % manjše tveganje smrti v primerjavi z vsemi ostalimi. Izsledke te metaanalize je seveda potrebno jemati z omejitvijo. Ena od možnih razlag je namreč ta, da so rodile bolj »zdrave« ženske z boljšo prognozo. Druga razlaga, ki izhaja iz podatkov predkliničnih raziskav pa je, da visoke koncentracije estrogena, progesterona in gonadotropina, ki so podobne kot med nosečnostjo, lahko povzročijo apoptozo hormonsko odvisnih rakavih celic. Kljub tem ohrabrujočim podatkom, pa je delež mladih bolnic, ki zanosijo po zdravljenju raka dojke, komaj 3-15 %. Na ta nizek delež pa poleg z zdravljenjem povzročene neplodnosti vplivajo še drugi dejavniki kot sta strah pred ponovitvijo bolezni in pomankanje ustreznega svetovanja.

Dojenje po zdravljenju raka dojke

Na voljo ni prospektivnih ali retrospektivnih raziskav, ki bi primerjali matere, ki so po zdravljenju raka dojke otroka dojile s tistimi, ki so ga hranile po steklenički. Na voljo so zelo omejena poročila, ki opisujejo, da je uspešno dojila tretjina žensk, ki so rodile po zdravljenju raka dojke.

Zaključek

Mlade ženske z rakom dojke potrebujejo posebno pozorno multidisciplinarno obravnavo zaradi razlik v prognozi, biologiji tumorjev, sistemskem in lokoregionalnem zdravljenju. Potrebno je genetsko svetovanje ter svetovanje o najprimernejši nehor-monski kontracepciji, ohranitvi plodnosti in morebitni kasnejši nosečnosti.

Viri:

Goldhirsch A, Gelber RD. Breast cancer in young women. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, eds. Diseases of the Breast, 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1339-49.

Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. The Breast 2011; 20: 297-302.

Pagani O, Patridge A, Korde L, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. Breast Cancer Res Treat 2011; 129: 309-17.

Lee NC, Gray J, Han HS, Plosker S. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. Cancer Control 2010; 17(3): 162-72.

Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. Fertil Steril 2011; 95(5): 1535-43.

Vpliv radioterapije na plodnost pri onkoloških bolnicah in bolnikih

Tanja Marinko

Uvod

Radioterapija (RT) je poleg kirurgije in kemoterapije pomemben sestavni del zdravljenja bolnikov z rakom. Prejeto sevanje lahko glede na velikost prejetega skupnega in posameznega odmerka sevanja ter glede na obsevano področje pomembno vpliva na plodno sposobnost zdravljenih bolnikov, česar se moramo še posebno dobro zavedati pred pričetkom specifičnega onkološkega zdravljenja ter se z bolnikom o tem pogovoriti.

Okvara ženskih spolnih organov zaradi ionizirajočega sevanja

Ionizirajoče sevanje (IS) povzroči okvaro funkcije jajčnika v odvisnosti od skupnega sevalnega odmerka (SO) in starosti. Pomembna je tudi velikost posameznega SO. Pri manjšem dnevnem SO je možnost popravila poškodbe posameznega oocita večja. Odmerek, potreben, da uniči 50 % nezrelih oocitov (LD 50), naj bi bil po eni raiskavi manj kot 2 Gy. Na osnovi te predpostavke so z matematičnim modelom izračunali t.i. efektiven sterilizirajoč odmerek (»effective sterilising dose« – ESD), to je skupni SO frakcionirane radioterapije, ki takoj po obsevanju in trajno pri 97,5 % bolnic povzroči okvaro funkcije jajčnika (1). ESD je odvisen od starosti bolnice in upada z njeno naraščajočo starostjo. Izračunan ESD ob rojstvu je 20,3 Gy, pri 10 letih 18,4 Gy, pri 20 letih 16,5 Gy in pri 30 letih 14,3 Gy. Čeprav teh ocenjenih odmerkov še niso potrdili z nadaljnjimi raziskavami, so pomembni za svetovanje bolnicam pred RT. Skupni prejeti SO 6 Gy na jajčnik pri bolnici, mlajši od 30 let, navadno ne povzroči trajne okvare jajčnika, prestavi pa menopavzo v zgodnejša leta (2).

Maternica je relativno manj občutljiva na IS, vendar prejeto sevanje lahko povzroči slabše ugnezdenje zarodka, kar je predvsem posledica zmanjšane volumne maternice in manjšega pretoka krvi skozi organ. Posledica so pogostejše izgube ploda v srednjem trimesečju nosečnosti, prezgodnji porod in intrauterina upočasnitev rasti. Tudi nožnica je relativno radiorezistentna, vendar lahko prejeto sevanje povzroči suhost nožnice ter stenozo (2).

Okvara moških spolnih organov zaradi ionizirajočega sevanja

Tudi pri moških je vpliv na plodnost odvisen od prejetega SO. Klični epitelij testisov lahko okvarijo že majhni odmerki RT. Od kličnih celic so najobčutljivejši spermatogoniji tipa A in spermatogoniji tipa B, ki jih lahko uniči že enkratni SO 15 cGy (3). Prejeti SO na testise, večji od 6 Gy povzroči ireverzibilno azoospermijo (2), nekateri pa poročajo, da trajno sterilnost povzroči že skupni prejeti SO na testise 1,5-2 Gy (4). Prejeti SO 3,5 Gy povzroči prehodno sterilnost, ki v povprečju traja 18-24 mesecev, odvisno od starosti bolnika (manj pri mlajših) in kvalitete sperme pred obsevanjem (2).

Leidigove celice so veliko manj občutljive na IS kot klični epitelij testisov. Sinteza testosterona je tako lahko tudi pri visokih prejetih SO relativno nespremenjena (3). Posledica RT v področju medenice je lahko erektilna disfunkcija; poškodba žilja privede do zmanjšane pretoka krvi v penilnih in medeničnih žilah (3).

Ker so testisi zelo občutljivi na IS, lahko na njihovo delovanje vpliva tudi prejeti SO v obliki t.i. sipanega sevanja. Pri RT medenice zaradi karcinoma danke običajno testisi niso zajeti v tarčni obsevalni volumen, so pa v njegovi bližini. Klinične raziskave navajajo, da testisi prejmejo 3-17 % predpisanega SO na tumor, raziskava na fantomu pa 0,7-4,7 % predpisanega SO na tumor, odvisno od velikosti obsevalnega polja in oddaljenosti testisov od roba obsevalnega polja (4).

Plodnost pri bolnikih, ki so preboleli raka v otroštvu

Analiza 2283 mladostnikov, ki so se zdravili zaradi raka v otroštvu, objavljena leta 1987, je pokazala, da je RT pod prepono zmanjšala plodnost pri obeh spolih za 25 %. Leta 1989 so objavili analizo plodnosti pri 2083 ženskah, ki so se v otroštvu zdravile zaradi različnih vrst raka. Rodnost pri tistih, ki so imele RT trebuha, je bila 22 %, pri tistih, ki niso imele RT trebuha, pa 41 %. Odstotek spontanih splavov ob prvi nosečnosti je bil večji pri tistih po RT trebuha (22 % : 6 %) (3).

Leta 2006 so bili objavljeni rezultati edine populacijske študije v Sloveniji, ki obravnava okvaro spolnih žlez po zdravljenju raka v otroštvu (3). V raziskavo je bilo vključenih 297 mladostnikov (starost 0-16 let, mediana 9 let), zdravljenih med letoma 1965 in 1995. Hormonsko testiranje so imeli 3-32 let (med. 11,5 let) po končanem zdravljenju v starosti 14 do 42 (med. 20) let. Poleg kemoterapije je imelo 17 % bolnikov tudi RT medenice, RT glave pa 34 %. Primarni hipogonadizem so ugotovili pri 26 % preiskovancev (34 % moških, 12 % žensk). Stopnja okvare jajčnikov in kličnega epitelija testisov se z daljšanjem časa opazovanja nad 10 let ni spreminjala. Manjšo stopnjo okvare spolnih žlez, glede na ostale preiskovance, so imeli bolniki, zdravljeni v zadnjem časovnem obdobju (1985-1995).

Okvara hipotalamo-hipofizno-gonadne osi

Obsevanje glave, ki zajema hipotalamo–hipofizno os, lahko povzroči sekundarni oziroma terciarni hipogonadizem. Do okvare celic, ki izločajo gonadotropine, pride ponavadi po RT hipofize in hipotalamusa s frakcioniranim SO, večjim od 30 Gy, ponavadi po RT možganskih tumorjev in tumorjev nosnega žrela. Delež bolnikov s sekundarnim oziroma terciarnim hipogonadizmom narašča s prejetim SO, predvsem z večanjem skupnega SO nad 50 Gy (3) .

Zaključek

Jajčniki in testisi so zelo občutljivi na IS. Že zelo nizki odmerki sevanja, ki ga ti organi prejmejo, vplivajo na plodnost zdravljenih bolnikov.

Okvara spolnih žlez po zdravljenju raka v otroštvu je pogosta, pričakovana življenjska doba teh bolnikov pa je dolga in se z novimi pristopi k zdravljenju še podaljšuje.

Literatura

Jennifer Y Wo et al. The impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes of female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 1304-12.

Ajala T et al. Fertility preservation for cancer patients: A review. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 160386.

Zadravec Zaletel L. Dejavniki tveganja za hipogonadizem po zdravljenju raka v otroštvu. Doktorsko delo, OI Ljubljana, 2006.

Bruheim K et al. Radiotherapy for rectal cancer is associated with reduced serum testosterone and increased FSH and LH. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 722-7.

Zdravljenje novotvorb krvotvornih organov in ohranjanje plodne sposobnosti

Peter Černelč

Uvod

Dva epidemiološka trenda v zadnjih letih, in sicer daljše preživetje mlajših bolnic z rakom v rodni dobi po zdravljenju in velika želja pri 75 % bolnicah, da bi imele otroka, zahtevata boljšo in širšo strategijo za ohranitev in zagotovitev plodne sposobnosti pri tej populaciji. Ženske z rakom so zelo motivirane za problem ohranitve plodne sposobnosti; 80% jih je prepričanih, da bi jih njihova izkušnja z rakom napravila skrbnejše starše, 67 % pa jih želi imeti otroka, čeprav bi umrli mladi, in le manj kot 10 % bolnic bi se raje odločilo za posvojitev kot za svojega otroka zaradi bojazni pred posledicami zdravljenja raka na otroka.

Zdravljenje novotvorb in gonadotoksični vplivi

Pred zdravljenjem novotvorb krvotvornih organov moramo upoštevati: 1. različne vplive citostatikov in obsevanja z ionizirajočimi žarki na plodnost in 2. vse ginekološke možnosti za kasnejšo varno reprodukcijsko sposobnost pri bolnikih z rakom v rodni dobi.

Splošni dejavniki, ki vplivajo na stalno ali zmanjšano plodno sposobnost po gonadotoksičnih zdravljenjih so: 1. vrsta zdravila, 2. velikost in lokacija obsevalnega polja pri obsevanju z ionizirajočimi žarki, 3. odmerek zdravila in intenzivnost zdravljenja, 4. osnovna bolezen, 5. stanje plodnosti pred zdravljenjem in 6. starost bolnika v času zdravljenja.

Gonadotoksični vplivi različnih citotoksičnih zdravil in intenzivnega obsevanja cellega telesa z ionizirajočimi žarki (TBI) pri zdravljenju malignih limfomov (ML), kronične limfocitne levkemije (KLL), kronične mieloične levkemije (KML), Hodgkinovega limfoma (HL) in akutne levkemije (AL) so zelo različni, od minimalnih do velikih.

Nepoznani vpliv	Minimalni vpliv	Majhen vpliv (<20%)	Velik vpliv
Monoklonska protitelesa: rituksimab, alemtuzumab Zdravljenje: ML	Vinkristin Zdravljenje: ML, AL	ABVD: doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin Zdravljenje: HL	Presaditev KMC: ciklofosamid + TBI, ciklofosamid + busulfan Zdravljenje: AL, ML
Zaviralci tirozinske kinaze: imatinib, dasatinib, nilotinib Zdravljenje: KML	Metotreksat Zdravljenje: AL	CHOP (6 krogov): ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon Zdravljenje: ML	Obsevanje z ionizirajočimi žarki, ki zajema polje ovarijev Zdravljenje: ML
		CVP: ciklofosamid, vinkristin, prednizon Zdravljenje: ML	

Plodna sposobnost in presaditev KMC

Intenzivno kondicioniranje s citostatiki pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (KMC) praviloma povzroči podaljšanje preživetja bolnic z rakom v rodni dobi, obenem pa še nepovratno okvari gonade in povzroči neplodnost. Zato je potrebno o neželenih posledicah uspešnega zdravljenja tem bolnikom pred zdravljenjem, predvsem moškim, ponuditi sodobne možnosti za zmanjšanje kasnih posledic zdravljenja.

V letu 2010 smo na KO za hematologijo opravili pri odraslih bolnikih z novotvorbami krvotvornih organov 108 presaditev KMC, od tega je bilo 22 bolnic in bolnikov (20,4 %) v rodni dobi (15 moških in 7 žensk). Presaditev KMC sodi med načine zdravljenja z velikim gonadotoksičnim tveganjem za plodno sposobnost; tveganje je veliko tudi zaradi uporabe velikih odmerkov ciklofosfamida in obsevanje z ionizirajočimi žarki polja jajčnikov. V teh primerih pogosto izvajamo ukrepe za zagotovitev plodne sposobnosti že pred zdravljenjem novotvorbe oziroma 6 mesecev po zdravljenju pri ženskah in po 2 letih pri moških. Pred intenzivnim zdravljenjem s citostatiki in pred pripravo na presaditev KMC bolnika praviloma napotimo v ambulantno za reprodukcijo na posvet o metodah oploditve in zanositve po končanem zdravljenju. V posvet sodijo krioprezervacija semenske tekočine, zamrznitev zarodkov, jajčnih celic in, v izbranih primerih, zamrznitev tkiva jajčnika, in ne nazadnje posvojitev otrok.

Zaključki

Veliko raziskav ugotavlja, da zdravniki, ki zdravijo raka, pri manj kot 60 % preživelih mlajših odraslih bolnikih z rakom pomislijo na vplive zdravljenja na plodno

sposobnost, predvsem pa na sodobne možnosti, kako že pred zdravljenjem s citotoksičnimi načini zagotoviti kasnejšo plodno sposobnost.

Literatura

Bromer JG, Patrizio P. Gynecologic management of fertility. In: Wingard JR, Gastineau DA, Leather HL, Szczepiorkowski ZM, Snyder EL, eds. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Clinician's Handbook. Bethesda: AABB Press 2009: 583-94.

Maziarz RT, Slater S. Blood and Marrow Transplant Handbook. New York: Springer Science + Business Media 2011: 291-3.

Leader A, Lishner M, Michaeli J, Revel A. Fertility considerations and preservation in haemato-oncology patients undergoing treatment. Br J Haematol 2011; 153: 291-308.

Ohranjanje plodnosti: mejno maligni in maligni tumorji jajčnika

*Borut Kobal, Branko Cvjetičanin, Matija Barbič,
Leon Meglič, Andrej Možina*

Uvod

Rak je bolezen, ki v glavnem prizadene starejšo populacijo, vendar obstaja delež mlajših žensk, ki se z boleznijo srečajo v reproduktivnem obdobju. Rak jajčnika (RJ) zajema spekter malignomov različnega izvora, prognoze in načina širjenja. Najvišjo incidenco napredovalega epitelnega RJ najdemo po 50. letu starosti, medtem ko so zgodnje oblike (FIGO stadij I) kot tudi mejno maligni tumorji, germinativni tumorji in tumorji spolnega povessa pogostejše v reproduktivnem obdobju. Preživetje teh bolnic je danes, z ustreznim kirurškim zdravljenjem in citotoksično kemoterapijo (KT), med 80 in 90 %. Možnost ohranjanja plodnosti pri teh ozdravljenih ženskah zato predstavlja pomemben dejavnik, ki ga je potrebno vključiti v odločitve o načinu kirurškega in sistemskega zdravljenja RJ.

Kirurško zdravljenje različnih vrst malignih tumorjev jajčnika

Mejno maligni tumorji jajčnika so lahko serozni, mucinozni ali endometroidni in predstavljajo 10-15 % tumorjev jajčnika. Glavna značilnost je odsotnost invazije v stromo; 34 % žensk je mlajših od 40 let. Preživetje je visoko, okrog 90 %. Ustaljeni način zdravljenja predstavlja odstranitev maternice in jajčnikov, saj pri eni četrtini primerov najdemo v končnem histološkem preparatu invazivni rak. Pri prizadetosti enega jajčnika se, za ohranitev plodnosti, odločimo za enostransko adnektomijo s kirurškim ocenjevanjem stadija bolezni (angl. staging), pri prizadetosti obeh pa za kombinacijo adnektomije in/ali odstranitve ciste. Pri slednjem je potrebno upoštevati možnost ponovitve bolezni na ohranjenem prizadetem jajčniku v 30 %. Kirurška ocena bolezni je potrebna zaradi 20 % možnosti za invazivne implantate zunaj obolelega organa. V meta analizi najdemo pri 626 bolnicah 44 % spontanih nosečnosti po konzervativnem zdravljenju, 3,9 % ponovitev bolezni in 0,2 % na bolezen vezanih smrti.

Maligni germinativni tumorji predstavljajo 5 % RJ in 80 % vseh predpubertetnih tumorjev jajčnika. Pri njih je ohranjanje plodnosti ustaljen postopek, ki zajema: intaktno odstranitev tumorja, ohranitev jajcevoda, kadar ta ni prirasel na tumor, odvzem ascitesa oz. izpirka, pregled in odstranitev sumljivih delov omentuma in me-

deničnih in paraaortnih bezgavk. Po adjuvantnem zdravljenju s KT je bolezen ozdravljiva v 90-95 %. V meta analizi najdemo pri 453 bolnicah 30 % spontanah nosečnosti, 18 % ponovitev bolezni in 0,2% smrti zaradi bolezni.

Tumorji spolnega povessa (sex cord stromal tumors) so redki tumorji, ki predstavljajo 3-5 % malignih tumorjev jajčnika. V ginekologiji se najpogosteje srečamo z odraslo in juvenilno obliko granuloznega celičnega tumorja (GCT). Preživetje pri nizkih stadijih obeh oblik GCT je visoko, med 80-100 %, vendar so možni kasni recidivi. Konzervativno kirurško zdravljenje je tako pri stadiju IA adnektomija z ustrezno kirurško oceno stadija bolezni prva izbira pri mladih bolnicah. V primeru juvenilne oblike GCT so pri napredovalem stadiju zgodnje ponovitve pogostejše in pomenijo slab prognostičen znak.

Delež *zgodnjih oblik epiteljskega RJ (FIGO Stadij IA-C)* ocenjujemo na 25 % vsega epiteljskega RJ in ga pri mlajših ženskah odkrijemo pri obravnavi adneksalnih tumorjev največkrat slučajno. Petina žensk s to obliko bolezni je mlajših od 40 let in 7-8 % mlajših od 35 let. Preživetje je ob pravilnem zdravljenju večje od 80 %. Pri odločitvah o radikalnosti kirurškega zdravljenja upoštevamo histološki tip in stopnjo diferenciacije. Ker so rezultati zmrzlega reza lahko nedostopni ali nejasni se poslužimo kirurškega zdravljenja v dveh korakih: v prvem odstranimo cisto in/ali jajčnik z ali brez kirurške ocene razširjenosti bolezni za pridobitev definitivnega histološkega izvida, v drugem pa izvedemo konzervativne ali radikalne kirurške postopke, vključno s kirurško oceno razširjenosti bolezni. Slednja je obvezna zaradi ocene nadaljevanja zdravljenja z adjuvantno KT ne glede na radikalnost posega. Pri ohranjanju plodnosti ne odstranjujemo maternice in zdravega jajčnika. V primerih prizadetosti obeh jajčnikov (FIGO stadij IB-C) lahko pred kirurško odstranitvijo obeh jajčnikov izkoristimo možnost zamrzovanja jajčnih celic in ne odstranjujemo maternice.

Pri konzervativnem zdravljenju zgodnjih oblik RJ moramo upoštevati večji delež napredovanja ali ponovitve bolezni. Pomembni prognostični dejavniki so: stadij, mucinozni in predvsem svetlo-celični histološki tip in slabša diferenciacija tumorja. Preživetje bolnic s ponovitvijo bolezni po konzervativnem kirurškem zdravljenju je odvisno od mesta ponovitve bolezni in je slabo pri ponovitvah zunaj ohranjenega jajčnika. Zavedati se moramo, da so odločitve za konzervativno zdravljenje epiteljskega RJ individualne in da je v literaturi podatkov malo. V meta analizi najdemo pri 328 bolnicah 36 % nosečnosti, 13 % ponovitev bolezni in 6 % na bolezen vezanih smrti.

Ohranitev RS po citotoksični kemoterapiji

Poleg germinativnih tumorjev jajčnika, potrebuje adjuvantno KT tudi del bolnic z zgodnjimi oblikami epiteljskega RJ. Vrnitev menstrualnega ciklusa in ovulacije po

KT je v tesni povezavi s starostjo bolnice in z njo povezanim številom jajčnih celic, ki se lahko rekrutirajo po končanem zdravljenju. Zaviranje delovanja jajčnikov med KT z analogi naj bi zmanjšalo delež žensk, ki so po končanem zdravljenju amenoroične.

Krioprezervacija

Zamrzovanje zarodkov, jajčnih celic ali tkiva jajčnika predstavlja alternativno možnost v ohranjanju RS. (glej: Zamrzovanje zarodkov, jajčnih celic in tkiva jajčnika, I. Virant-Klun).

Pregled zdravljenja mejno malignih in malignih tumorjev jajčnika na Kliničnem oddelku za ginekologijo v obdobju 2007-2010.

Glede na nizko incidenco RJ pri ženskah pod 40. letom starosti je vsaka obravnava take bolnice na Ginekološki kliniki v Ljubljani individualna in upošteva željo ženske po ohranitvi reproduktivne sposobnosti v luči ustreznega onkološkega zdravljenja. V obdobju od 2007 do 2010 je bilo med 331 bolnicami z vsemi oblikami RJ 45 bolnic (13,5 %) mlajših od 40 let. Sedemnajst (5 %) jih je imelo mejno maligni tumor različnih stadijev, dvajset (6,04 %) pa epitelijski RJ vseh stadijev. Ostale so imele ponovitev bolezni ali pa metastatske tumorje jajčnika.

Pri mejno malignih tumorjih je imelo 14 (82 %) bolnic zgodnji stadij (IA – IC) bolezni. Pri desetih (58 %) so bili kirurški postopki konzervativni v smislu ohranitve plodnosti.

Pri epitelijskem RJ je imelo zgodnji stadij (FIGO IA – IC) 10 bolnic (50 %), pri štirih (20 %) so bili operativni postopki konzervativni v smislu ohranitve plodnosti, dve bolnici sta prejeli tudi adjuvantno KT.

Zaključek

Velik delež malignomov jajčnika, odkritih v reproduktivnem obdobju, ima v začetnem stadiju bolezni dobro prognozo za preživetje, s tem pa tudi možnost zdravljenja z ohranjanjem plodnosti. Vsak nov primer bolezni zahteva individualno obravnavo, v kateri je potrebno bolnicam predstaviti različne možnosti za ohranitev plodnosti in tudi tveganja za ponovitve bolezni. Konzervativno kirurško zdravljenje mora zajeti vse elemente kirurške ocene stadija bolezni, po potrebi pa je zdravljenje, glede na prognostične dejavnike, potrebno nadaljevati s citotoksično KT, zato naj bi zdravljenje izvajali le v terciarnih centrih, kjer obstaja tudi možnost krioprezervacije kot alternativne možnosti ohranjanja plodnosti.

Literatura

Eskander RN, Randall LM, Berman ML, Tewari KS, Disaia PJ, Bristow RE. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. Am J Obstet Gynecol 2011; 205(2): 103-10.

Noyes N, Knopman NJ, Long K, Coletta JM, Abu-Rustum NR. [Fertility](#) considerations in the management of gynecologic [malignancies](#). Gynecol Oncol 2011; 120 (3): 326-33.

Leblanc E, Narducci F, Ferron G, Querleu D. Indications and teaching of [fertility preservation](#) in the surgical management of gynecologic [malignancies](#): European Perspective. Gynecol Oncol 2009;114(2): S32-6.

Zanagnolo V, Sartori E, Trussardi E, Pasinetti B, Maggino T. [Preservation](#) of ovarian function, reproductive ability and emotional attitudes in patients with malignant ovarian tumors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123 (2): 235-43.

Gesherson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. J Natl Cancer Inst Monogr 2005; 34: 43-7.

Uvod

V svetu letno za rakom materničnega vratu zboli 400 000 žensk, umre jih 200 000. V Sloveniji jih letno odkrijemo okoli 200.

Ustaljeni način zdravljenja običajno obsega radikalno histerektomijo (Wertheim-Meigs-Novak) s pelvično limfadenektomijo ali radikalno radioterapijo s pelvično limfadenektomijo. Pri bolj napredovalih primerih se uporablja kombinirano zdravljenje s kemo-radioterapijo. Obstajajo pa metode, ki ohranjajo plodnost tudi pri teh bolnicah: konizacija, radikalna trahelektomija in pri radikalni histerektomiji ohranitev jajčnikov ali celo njihova transpozicija izven morebitnega obsevalnega polja.

Načini zdravljenja, ki ohranjajo plodnost

Prva metoda nekoč in občasno še danes je konizacija. Uporablja se pri mikroinvazivnih karcinomih vse do stadija IA₁. Pri slednjem se večinoma odločamo sočasno še za pelvično limfadenektomijo. Verjetnost metastaz v bezgavkah je 1%. Robovi konusa morajo biti odstranjeni v zdravo. Metoda je uporabna pri ploščatoceličnem in adenokarcinomu.

Radikalna vaginalna trahelektomija je novejša metoda. Uporabljamo jo pri ženskah, ki želijo ohraniti plodnost, rak pa je v stadiju IA₁, IA₂ in IB₁. Vedno jo kombiniramo s pelvično limfadenektomijo. Za razliko od konizacije se pri tem posegu odstrani celoten maternični vrat s parametriji. Istmično se nastavi cerklažni šiv, ki je tam stalno, zato te operiranke rodijo s carskim rezom. Poleg vaginalnega poznamo tudi abdominalni pristop. Zaradi kombinacije dveh precej zahtevnih tehnik, je le nekaj centrov v svetu, kjer te posege izvajajo, od leta 2007 tudi na Ginekološki kliniki, UKC Ljubljana.

Obsežne študije so pokazale, da je splavnost v prvem trimesečju primerljiva z zdravo populacijo, večje pa so izgube v drugem trimesečju in več je prezgodnjih porodov. Po svetu skušajo preprečiti izgubo nosečnosti s popolnim zašitjem cervikalne odprtine po 12. tednu nosečnosti. V Ljubljani smo postopek trahelektomije nadgradili z laparoskopsko cerklažo. Po tem postopku sta obe bolnici, ki sta želeli zanositi, rodili zdrava donošena otroka. Rezultat prikazuje Tabela I.

Pri radikalni histerektomiji zaradi ploščatoceličnega karcinoma jajčnike lahko pustimo. Zaradi okultnega metastaziranja v jajčnike, pa le teh pri adenokarcinomu materničnega vratu ne ohranjamo! Kadar jajčnike ohranimo, lahko le-ti ostanejo na svojem anatomskem mestu, če zanesljivo ne pričakujemo dodatne radioterapije. Kadar pa jo pričakujemo, ali pa v primeru radikalne radioterapije ali celo kemo-radioterapije, je smiselna transpozicija jajčnikov izven male medenice. Postopek izvedemo tako, da jajčnik skupaj z arterijo in veno ovariko prišijemo parakolično, mesto pa še dodatno označimo z radiopačno sponko. Postopek lahko izvedemo že pri sami radikalni histerektomiji ali pa laparoskopsko pred začetkom radioterapije. Na ta način ohranimo jajčne celice za postopke zunajtelesne oploditve (IVF).

Izkazalo pa se je, da transpozicijo jajčnikov pogosto spremlja ishemija. Raziskave so pokazale, da jajčnika odpovevata v 50 %, v četrtini primerov pa se na njih tvorijo cistične spremembe.

Zato v zadnjih letih vse pogosteje zamrzujemo tkivo jajčnika. Tudi tu je izplen jajčnih celic slab, pod 25 %. Najboljši uspehi so, če operacijo lahko toliko odložimo, da v stimuliranem ciklu zberemo čim več zrelih jajčnih celic in jih zamrzujemo.

Zaključek

Rak materničnega vratu ne pomeni nujno tudi konec plodnosti za bolnico. V stadijih do IB₁ je možna delna ohranitev maternice in posledično nosečnost in rojstvo zdravega otroka. Pri bolj napredovalih oblikah raka pa so te možnosti mnogo manjše, vendar obstajajo. Zahtevajo pa IVF postopek in nadomestno maternico, česar pa trenutna slovenska zakonodaja ne omogoča, zato se naše bolnice zatekajo po pomoč v tujino.

Tabela. Izid nosečnosti pri ženskah po radikalni vaginalni trabelektomiji zaradi raka materničnega vratu.

Avtor	Bolnice	Nosečnosti	Splavi	Porod < 37	Porod ≥ 37	Živorajeni
Shepherd et al.	123	55	14	20	8	28
Hertel et al.	108	18	1	NP	NP	12
Plante et al.	82	50	8	8	10	36
Coven et al.	93	22	3	6	12	19
Burnett et al.	21	3	NP*	NP	NP	3
Schlaret et al.	21	4	NP	NP	NP	2
Meglič et al.	8	6	4	0	2	2

*ni podatka

Literatura

Plante M. Radical vaginal trachelectomy: An update. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 105-10.

Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: Outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108: 882-5.

Burnett AF, Roman LD, O'Meara AT, Morrow CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 419-23.

Ohranjanje plodnosti pri bolnicah z rakom endometrija

Andrej Vogler

Uvod

Rak endometrija je najpogostejše maligno obolenje ženskih rodil in četrto najpogostejše maligno obolenje žensk, ki v veliki večini prizadene ženske po menopavzi. Najpogostejše se bolezen pojavi pri starejših od 55 let, vendar jo v približno 20 % do 25 % odkrijemo pred menopavzo in v približno 5 % pri ženskah, mlajših od 40 let. Večina slednjih še želi ohraniti plodno sposobnost. Pri mlajših bolnicah gre praviloma za adenokarcinom, večinoma dobro diferenciran (gradus I), endometroidnega tipa z minimalnim vdorom v miometrij, zgodnjega stadija in z dobro prognozo. Petletno preživetje pri mlajših bolnicah je približno 93 %.

V Sloveniji je bilo leta 2007 odkritih 296 novih primerov raka endometrija. Gre za pojavnost 28,9 na 100.000 prebivalk. Najpogostejši je bil rak endometrija pri ženskah starih od 55 do 59 let. Mlajših od 40 let je bilo 10 (3,48 %), od tega so bile 3 (1,01 %) mlajše od 35 let, starih od 40 do 49 let pa 53 (17,91 %). Leta 2009 je umrlo 45 žensk zaradi raka endometrija.

Etiologija in patogeneza

Rak endometrija je maligna neoplazma epitelijskega dela endometrija in ga lahko razdelimo na dva podtipa:

- od estrogenov odvisen rak endometrija (tip I) in
- od estrogenov neodvisen rak endometrija (tip II).

Tip I

Histološka predstopnja raka endometrija tipa I je endometrijska hiperplazija. Po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije hiperplazijo endometrija razdelimo na enostavno hiperplazijo (tveganje za nastanek raka < 1 %), kompleksno hiperplazijo brez atipij (tveganje za nastanek raka približno 2 %), enostavno hiperplazijo z atipijami (tveganje za nastanek raka približno 8 %) in kompleksno hiperplazijo z atipijami (tveganje za nastanek raka približno 30 %). Rak endometrija tipa I je najpogostejši, saj predstavlja 75 % do 80 % vseh primerov. Gre za endometroidni adenokarcinom, včasih tudi s skvamoznocelično komponento. Nastane zaradi prekomer-

ne izpostavljenosti endometrija endogenim ali eksogenim estrogenom brez zado-
stne progesteronske opozicije. Vzroki za prekomerno izpostavljenost estrogenom
so: debelost, anovulatorni ciklusi pri sindromu policističnih jajčnikov (PCOS), je-
manje tamoksifena in samo estrogensko hormonsko nadomestno zdravljenje.

Tip II

Manjšino raka endometrija predstavlja tip II, ki je histološko serozni ali svetlocelič-
ni karcinom in je po definiciji slabo diferenciran. Bolnice z rakom endometrija tipa
II so starejše kot tiste s tipom I in brez znakov prekomernega estrogenskega delova-
nja. Značilno za tovrstni rak je, da nastane iz atrofičnega endometrija in nima niti
estrogenskih niti progesteronskih receptorjev. Edina znana dejavnika tveganja sta
starost in predhodno obsevanje maternice.

Zdravljenje

Kirurško zdravljenje, ki obsega popolno odstranitev maternice z adneksi in ustrezno
oceno razširjenosti (staging), je zlati standard zdravljenja bolnic z rakom endome-
trija. Dodatno zdravljenje s kemoterapijo in/ali obsevanjem je potrebno pri bolni-
cah z visokim tveganjem za ponovitev bolezni oziroma pri bolnicah z napredovalo
bolezni.

Zdravljenje predstopenj

Malo verjetno je, da bo enostavna ali kompleksna hiperplazija endometrija napre-
dovala v karcinom (1 % do 3 %). Atipična hiperplazija endometrija pa se smatra za
neposreden prekursor raka maternične sluznice. Raziskave so dokazale, da je šlo pri
19 % do 62 % atipičnih hiperplazij endometrija, diagnosticiranih z biopsijo, že za
invazivni rak endometrija, kar je bilo ugotovljeno po histerektomiji. Zaradi tega
lahko bolnice z enostavno ali kompleksno hiperplazijo endometrija zdravimo samo
z gestageni, pri bolnicah z atipično hiperplazijo pa je obvezna odstranitev materni-
ce.

Ohranjanje plodnosti

Ker je etiologija raka endometrija pri mladih ženska dobro pojasnjena, bi morda z
ustreznimi preventivnimi ukrepi lahko zmanjšali število obolelih. Preventivni ukre-
pi morajo biti usmerjeni najprej k odkrivanju žensk s povečanim tveganjem za na-
stanek raka endometrija: ženske s prekomerno telesno maso, ženske z anovulatorni-
mi ciklusi (PCOS), ženske ki jemljejo tamoksifen in ostale, ki so izpostavljene pre-
komernemu estrogenskemu delovanju. Debelim moramo svetovati zmanjšanje tele-
sne teže. Bolnicam s PCOS, ali prekomerni estrogenski izpostavljenosti iz drugih
razlogov, dodajmo gestagene, jim predpišemo kombinirano hormonsko kontracep-

cijo ali vložimo znotrajmaternični vložek z levonorgestrelom (Mirena). Tistim, ki želijo zanositi pa ustrezno induciramo ovulacijo. Bolnice, ki prejemajo tamoksifen moramo redno kontrolirati v skladu s strokovnimi smernicami.

Kljub jasnim smernicam za zdravljenje raka endometrija, vključno z atipično hiperplazijo, so v literaturi poročila o uspešnem konzervativnem zdravljenju mladih bolnic z atipično hiperplazijo endometrija ali dobro diferenciranim (gradus I) adenokarcinomom endometrija I. stopnje. Tovrstno zdravljenje ni standardno in se ga ne sme priporočati rutinsko. Bolnice morajo biti podrobno seznanjene s tveganji kot so neuspešno zdravljenje, napredovanje bolezni, možnost metastaziranja v jajčnike ipd. Hormonsko zdravljenje z gestageni, kot alternativa kirurškemu zdravljenju, je edina možnost za ohranitev plodnosti. Stopnja zanositve po konzervativnem zdravljenju pa je relativno nizka (35 do 40 %).

Zaradi relativno skopih podatkov iz raziskav o konzervativnem zdravljenju atipične hiperplazije in raka endometrija nimamo enotnih strokovnih smernic glede protokolov zdravljenja in sledenja po zdravljenju. Pri atipični hiperplaziji endometrija se priporočajo relativno visoki odmerki gestagenov (npr. medroksiprogesteron acetat 100 mg/dan, megestrol acetat 60 mg/dan ali znotrajmaternični vložek z levonorgestrelom). Uspešnost je potrebno preveriti 3 do 6 mesecev po pričetku konzervativnega zdravljenja s histeroskopijo in kiretažo. Kljub začetni remisiji bolezni po gestagenskem zdravljenju lahko pričakujemo ponovno atipično hiperplazijo ali celo napredovanje v rak endometrija pri približno 30 % bolnic.

Tudi nekaterim bolnicam z dobro diferenciranim rakom endometrija brez vdora v miometrij lahko ponudimo možnost konzervativnega zdravljenja. Predpogoj za konzervativno zdravljenje je odsotnost vdora bolezni v miometrij in odsotnost raka jajčnikov, ki pogosto (v do 25 %) spremlja rak endometrija in ga je relativno težko diagnosticirati. Zato je potrebno pred pričetkom zdravljenja napraviti vaginalno ultrazvočno preiskavo in/ali slikanje z magnetno resonanco, histeroskopijo s kiretažo in laparoskopijo. Konzervativno zdravljenje je v približno 25 % že primarno neuspešno, možnost ponovitve bolezni po začetni remisiji pa je okrog 30 %. Zato so ob tovrstnem zdravljenju potrebni pogosti kontrolni pregledi, ki zajemajo klinični pregled, vaginalno ultrazvočno preiskavo, histeroskopijo in kiretažo. Tudi pri raku endometrija je potrebno kontinuirano jemanje gestagenov (npr. medroksiprogesteron acetat 200 do 250 mg/dan ali megestrol acetat 160 mg/dan) vsaj 3 mesece, čemur sledi podroben kontrolni pregled. Če je potrjena popolna remisija bolezni, lahko bolnica zanosí. Optimalen čas za zanositev po konzervativnem zdravljenju še ni znan. Zaradi velike verjetnosti ponovitve bolezni svetujemo bolnicam histerektomijo, ko rodijo želeno število otrok. Če pa bolnica še ne želi zanositi, je potrebno po potrjeni remisiji nadaljevati z vzdrževalnim zdravljenjem z oralnimi kontracepti-

vi ali cikličnim jemanjem gestagenov. Kontrolni pregledi so potrebni vsakih 3 do 6 mesecev.

Zaključek

Morda je največji problem raka endometrija in ohranitve plodnosti v tem, da je prizadet ključni organ, brez katerega zanositev in donositev ni možna, če izključimo možnost nadomestne matere, ki po naši zakonodaji ni dovoljena in je tudi sicer etično vprašljiva.

Konzervativno zdravljenje atipične hiperplazije in raka endometrija z gestageni je možnost, ki jo lahko predlagamo le izbranim, visoko motiviranim bolnicam. Podrobno jim moramo razložiti vsa tveganja tovrstnega zdravljenja, kakor tudi omejene lastne in tuje izkušnje. Samo bolnice, ki razumejo posledice tovrstnega načina zdravljenja in bodo zanesljivo sodelovale, lahko zdravimo konzervativno. Razložiti jim moramo tudi relativno majhno možnost za zanositev, ki je lahko posledica tako osnovnega vzroka neplodnosti, kot samega zdravljenja raka endometrija.

Literatura

[Chiva](#) LM, [Alonso](#) S. Fertility-preserving management of endometrial carcinoma. Eur Obstet Gynaecol, 2011; 6: 47–51.

Denschlag D, Ulrich U, Emons. The diagnosis and treatment of endometrial cancer – progress and controversies. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 571–7.

Kiyoshi I, Utsunomiya H, Yaegashi N, Sasano H. Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma – New developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer. Endocr J 2007; 54: 667–79.

Masciullo V, Amadio G, Lo Russo D, Raimondo I, Giordano A, Scambia G. Controversies in the management of endometrial cancer. Obstet Gynecol Int 2010; 2010: 1–7.

Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18: 245–52.

Priprava onkološke bolnice na odvzem jajčnih celic

Eda Vrtačnik Bokal

Uvod

Vedno boljše preživetje onkoloških bolnic je vzpodbudilo razmišljanje, kako ohraniti njihovo plodnost, da bi kasneje lahko rodile svojega biološkega otroka. Seveda je tako razmišljanje lahko vodilo h konkretnim odločitvam tudi zato, ker so se s postopki zunajtelesne oploditve razvili številni laboratorijski postopki, ki omogočajo zamrznitev tkiv jajčnika, testisa, spolnih celic in zgodnjih zarodkov. V samem začetku smo se srečevali s številnimi problemi. Znali smo pridobiti jajčne celice in zgodnje zarodke, torej smo poznali tehnike, nismo pa znali izdelati priporočil, ki bi pomagala pri svetovanju zdravnikom in pri obravnavanju bolnikov. Trenutno so na razpolago različne možnosti: kontrolirano spodbujanje jajčnikov in shranjevanje zamrznjenih jajčnih celic in zgodnjih zarodkov s kasnejšim odmrzovanjem, zamrzovanje in presaditev tkiva jajčnika, uporaba agonistov gonadoliberinov in predstavitev (transpozicija) jajčnikov. Vse te tehnike, same ali v kombinaciji, morajo biti izvedene čim hitreje in ne pozneje kot v 14 dneh. Izogibati se je potrebno dodatnim tveganjem zaradi odloženega zdravljenja. Prav tako je potrebno bolnikom natančno predstaviti način zdravljenja, možne zaplete in realno predstaviti pričakovanja v prihodnosti. Osvestiti moramo tudi širšo javnost, da bodo bolniki tudi sami opozorili onkologe na možnost ohranjanja plodnosti. Onkologi se morajo nato povezati z reproduktivnimi ginekologi in embriologi, ki nato skupaj naredijo načrt zdravljenja, ocenijo vpliv zdravljenja na delovanje jajčnikov in se odločijo za način ohranjanja plodnosti. Kljub temu da so se v literaturi začela pojavljati številna priporočila, še vedno ni enotnega konsenza glede uporabe različnih predstavljenih tehnik.

Splošna priporočila

Onkološka bolnica mora biti obravnavana individualno s sodelovanjem onkologa, reproduktivnega ginekologa in embriologa, skladno s priporočili, ki morajo vsebovati vrste tehnik ter oceno učinkovitosti in tveganj.

Splošna priporočila:

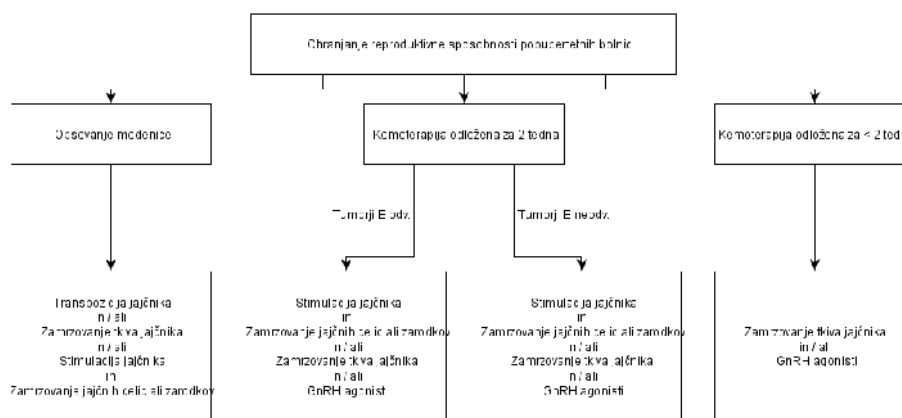
1. Bolnicam po menarhi do 40. leta starosti (38 let) s primerno rezervo jajčnika, ki bodo dobile kemoterapijo ali drugo zdravljenje, ki bo vplivalo na pojav prezgodnje insuficience jajčnika ali popolne prezgodnje odpovedi jajčnika, je potrebno svetovati o možnostih shranjevanja reproduktivnega

materiala.

2. Bolnicam moramo predstaviti vse razpoložljive metode za ohranjanje reproduktivne sposobnosti v prihodnosti.
3. Vse, kar smo bolnicam svetovali, in potek predlaganega zdravljenja, vključno z možnimi zapleti, moramo natančno dokumentirati.
4. Pri izvajanju programa ohranjanja reproduktivne sposobnosti zadržimo onkološko zdravljenje, ki pa ne sme biti tako dolgo, da bi vplivalo na učinkovitost onkološkega zdravljenja. Čas do začetka kemo/radioterapije naj ne bi bil daljši od 14 dni, odvisno od vrste raka.
5. Pred shranjevanjem reproduktivnega materiala morajo bolnice opraviti laboratorijske preiskave za sifilis, HIV, HbsAg in HCV. V primeru zamrzovanja zarodkov mora preiskave za spolno prenosne bolezni opraviti tudi partner bolnice.

Enostavni pristopi ohranjanja reproduktivne sposobnosti so prikazani v sliki 1. Potrebno je poudariti, da je izbor metode lahko odvisen tudi od starosti bolnice, njene prognoze, toksičnosti kemoterapije, radioterapije ali vrste kirurškega posega in osebne želje bolnice in njenega partnerja.

Slika 1. Načini ohranjanja reproduktivne sposobnosti pri onkoloških bolnicah.



Opis postopkov spodbujanja jajčnikov

- Edini primeren protokol za spodbujanje jajčnikov z namenom pridobitve jajčne celice ali zgodnjega zarodka za ohranjanje reproduktivne sposobnosti, je kombinacija gonadotropinov v kombinaciji z GnRH antagonisti. Prednost tega protokola je v tem, da je kratek in ga načelno lahko končamo v 14 dneh, hkrati pa je pri njegovi uporabi možnost razvoja sindroma

prekomernega spodbujanja jajčnikov manjša kot pri spodbujanju jajčnikov z gonadotropini v kombinaciji z GnRH agonisti. Priporočljivo je, da izberemo rekombinantne gonadotropine, ker z njimi pridobimo nekoliko več jajčnih celic. Druga prednost uporabe GnRH antagonistov je, da v primeru prekomernega odziva jajčnikov za zorenje jajčnih celic namesto HCG uporabimo GnRH agoniste.

- Največkrat uporabljamo klasičen protokol, kjer pričnemo z vnosom gonadotropinov 2. dan menstruacijskega ciklusa, najpogostejše v odmerku 200 do 225 IE gonadotropinov. Ko vodilni folikli dosežejo velikost > 14 mm v premeru, vnesemo GnRH antagonist v odmerku 0.25 mg vse do vnosa HCG ali GnRH agonistov za zorenje jajčnih celic, ko trije vodilni folikli merijo 19 do 21 mm v premeru. Pri običajnem protokolu se odločimo za zorenje jajčnih celic, ko trije vodilni folikli merijo 17 mm v premeru, ker se na ta način izognemo prezgodnji maturaciji endometrija. V primeru shranjevanja jajčnih celic ali zarodkov je pomembno, da dobimo čim večje število zrelih jajčnih celic, kar nam omogoči nekoliko daljše delovanje gonadotropinov.
- Če nam spodbujanje jajčnikov služi samo za pridobitev jajčnih celic za shranjevanje, lahko uporabimo tudi modifikacije protokola glede na kombinacije gonadotropinov in GnRH antagonistov, posebno kadar težko odložimo zdravljenje s kemo/radioterapijo in je bolnica v lutealni fazi. Pri tem modificiranem protokolu z GnRH antagonist vnašamo GnRH antagonist v zgodnji ali srednji lutealni fazi, da vzpodbudimo takojšnjo luteolizo. Istočasno pričnemo z vnašanjem gonadotropinov vse do vnosa HCG za zorenje jajčnih celic. Luteoliza nastopi v dveh dneh v srednji lutealni fazi in v štirih dneh v zgodnji lutealni fazi. Število pridobljenih jajčnih celic je nekoliko nižje kot pri protokolu spodbujanja v folikularni fazi menstruacijskega ciklusa.
- Pri estrogeno odvisnih tumorjih uporabljamo letrozol, selektivni inhibitor aromataze, katerega razpolovna doba je 48 ur. Zaradi dolgo trajajočega zaviranja serumskega nivoja estradiola je učinkovitejši v primerjavi s tamoksifenom pri zdravljenju napredovalega pomenopavznega raka dojke. Prav tako je letrozol učinkovit za spodbujanje ovulacije in ga vnašamo v odmerku 2.5-5 mg 5 dni, samega ali v kombinaciji z gonadotropini. Prednost uporabe letrozola predstavlja nizka serumska raven estradiola, ki je nižja kot pri uporabi gonadotropinov, klomifena in celo nižja kot v spontanem menstruacijskem ciklusu. Z letrozolom v odmerku 5 mg pričnemo 2. ali 3. dan menstruacijskega ciklusa. Po dveh dneh vnašanja letrozola dodamo gonadotropine v odmerku 150 do 300 IE. Ko vodilni folikel doseže 14 mm v premeru, dodamo cetorelix v odmerku 0.25 mg. HCG vnašamo, ko vo-

dilni folikli dosežejo velikost 19 do 21 mm v premeru, ker tako dobimo več M II jajčnih celic kot če bi vnašali HCG pri velikosti foliklov 17 mm v premeru. Z vnosom letrozola prenehamo na dan vnosa HCG.. Če je 3 dni po aspiraciji foliklov serumska raven estradiola > 2.5 nmol/L nadaljujemo z letrozolom vse do znižanja serumske ravni na 0.5 nmol/L. Letrozol je varno zdravilo in ne vpliva na zvišanje števila anomalij pri otrocih.

Uspešnost

Tako rezultati v literaturi kot tudi rezultati na Ginekološki kliniki v Ljubljani kažejo, da je odmrznitev uspešna v približno 70 %, nato pa se oplodi 60 % oocitov. Ocenjena stopnja implantacije je približno 6 %. Ti rezultati veljajo tako za počasno zamrzovanje kot za vitrifikacijo. Število pridobljenih oocitov pri onkoloških bolnicah je enako kot v splošni populaciji, odsvetujemo pa spodbujanje jajčnikov pri bolnicah z metastazami.

Zaključek

Uvedba GnRH antagonistov v kombinaciji z gonadotropini za spodbujanje jajčnikov je omogočila varno in hitro pridobivanje jajčnih celic ali zgodnjih zarodkov za zamrznitev. Tako je za onkološke bolnice nastopila nova možnost ohranjanja plodnosti po zdravljenju s kemo- oz. radioterapijo ali kirurško terapijo. Pri obravnavanju onkoloških bolnic, ki želijo ohraniti plodnost, mora sodelovati specialist onkolog skupaj z reproduktivnim ginekologom in embriologom, ki naredijo načrt zdravljenja, opredelijo način shranjevanja reproduktivnega materiala in realno ocenijo pričakovanja.

Literatura

von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network Ferti-PROTECT. Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 427-35.

von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. Fertil Steril 2009; 92: 1360-5.

Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduced estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3885-90.

Virant Klun I, Kermavner Bačar I, Tomaževič T, Vrtačnik Bokalič E. Slow oocyte freezing and thawing in couples with no sperm or an insufficient number of sperm on the day of in vitro fertilization. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 19.

Zamrzovanje zarodkov, jajčnih celic in tkiva jajčnika

Irma Virant-Klun

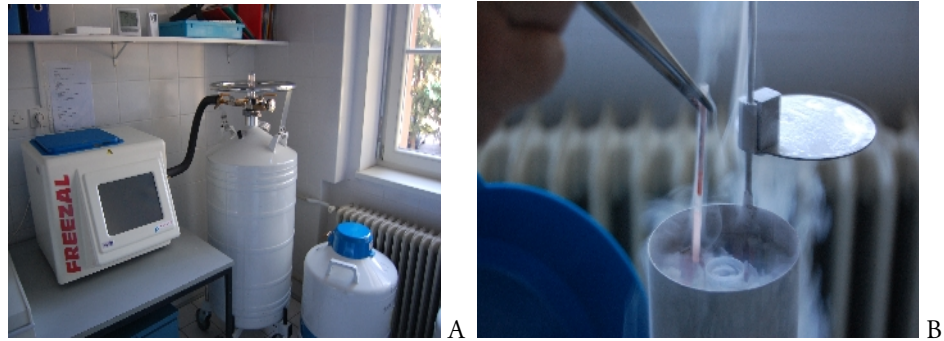
Uvod

Sodobni laboratorijski postopki zamrzovanja omogočajo kakovostno shranjevanje zarodkov in gamet, uporabnih v programu zunajtelesne oploditve. Sam postopek zamrzovanja je zelo zahteven, saj mora zagotoviti čim večjo verjetnost preživetja in kakovosti zarodkov, jajčnih celic oziroma tkiva jajčnika po odmrznitvi.

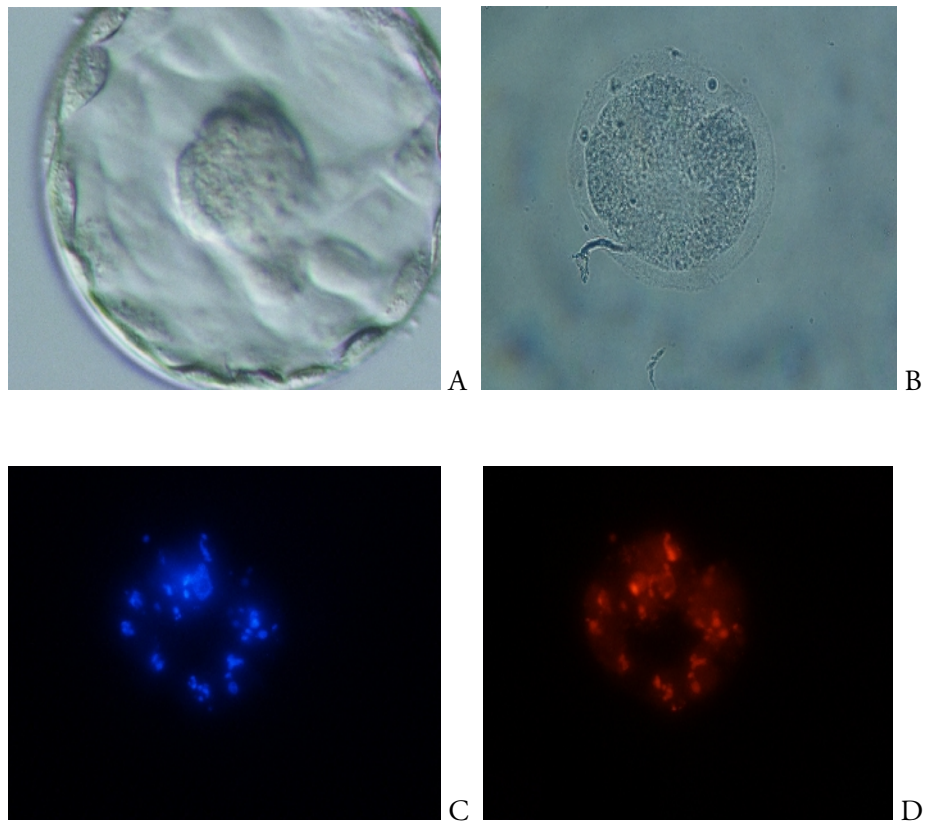
Zamrzovanje in odmrzovanje zarodkov

Zamrzovanje zarodkov je relativno star postopek. Možno je zamrzniti tako manjcelične zarodke z 2 do 8 celicami na 2. ali 3. dan gojenja kot tudi blastociste s približno 100 celicami na 5. ali 6. dan gojenja. Še vedno se pretežno uporablja postopek počasnega zamrzovanja in hitre odmrznitve zarodkov. Zamrzujemo pretežno blastociste. Ob zamrzovanju zarodke inkubiramo v zamrzovalnih raztopinah, ki vsebujejo krioprotektant (propandiol ali glicerol) in saharozo. Pri tem se iz celic zarodkov odstrani voda in se nadomesti s krioprotektantom. Na ta način zmanjšamo verjetnost nastanka vodnih kristalov in posledično poškodb celic zarodkov med ohlajanjem. Po inkubaciji v zamrzovalnih raztopinah največ 2 zarodka prenesemo v plastično slamico za zamrzovanje. Nato slamico prenesemo v aparat za postopno ohlajanje v parah tekočega dušika (*Slika 1*), v katerem zarodka postopno ohlajamo do -150°C . Med ohlajanjem se pri -6°C ali -7°C opravi »ročni seeding«, kar pomeni, da se z ohlajeno kovino na hitro dotaknemo predela slamice v katerem sta zarodka, s čimer povzročimo nukleacijo vodnih kristalov v okolici zarodkov, dodatno dehidracijo in s tem zaščito zarodkov. Po ohlajanju slamico z zarodki prenesemo v kontejner s tekočim dušikom (-196°C), kjer jih shranjujemo do uporabe. Ob uporabi slamico potegnemo iz tekočega dušika in jo na hitro segrejemo na sobni temperaturi. Zarodka inkubiramo v odmrzovalnih raztopinah, pri čemer pride do obratnega pojava kot pri inkubaciji v zamrzovalnih raztopinah: krioprotektant v celicah se nadomesti z vodo. Zarodek preživi postopek zamrzovanja in odmrzovanja, če je vsaj 50 % celic nepoškodovanih. V maternico prenesemo največ dva preživela zarodka. Postopek zamrzovanja in odmrzovanja preživi približno 86 % vseh zarodkov. Pri bolnicah z več zamrznjenimi zarodki je bolje prenesti dva odmrznjena zarodka kot enega samega zaradi večje stopnje zanositve na postopek odmrzovanja (23 % vs. 14 %) in relativno majhnega deleža dvoplodnih nosečnosti (9 %).

Slika 1. Zamrzovanje zarodkov (A) Aparat za postopno ohlajanje zarodkov v parah tekočega dušika. (B) Slamica z zamrznjenima zarodkoma.



Slika 2. Zarodki po odmrznitvi. (A) Blastocista, ki je preživela postopek zamrzovanja in odmrzovanja (invertni mikroskop, Hoffman, povečava 400-krat). (B, C, D) Nepreživeli zarodek (modro-fragmentirana jedra, barvana z barvilom DAPI; rdeče-mrtve celice, barvane z barvilom propidijev jodid (fluorescenčni mikroskop, povečava 200-krat)).



S postopkom zamrzovanja in odmrzovanja zarodkov smo pričeli leta 1994. Od takrat smo do leta 2010 v 4436 postopkih zamrzovanja zamrznili 12204 zarodkov. V enakem časovnem obdobju smo v 3755 postopkih odmrzovanja odmrznili 7516 zarodkov, pri čemer je preživelo 5926 (79 %) zarodkov in je zanosilo 620 žensk. Pri onkoloških bolnicah zarodke zamrzujemo v manjši meri kot jajčne celice ali tkivo jajčnika. Do sedaj smo zarodke zamrznili pri 5 bolnicah pred onkoterapijo.

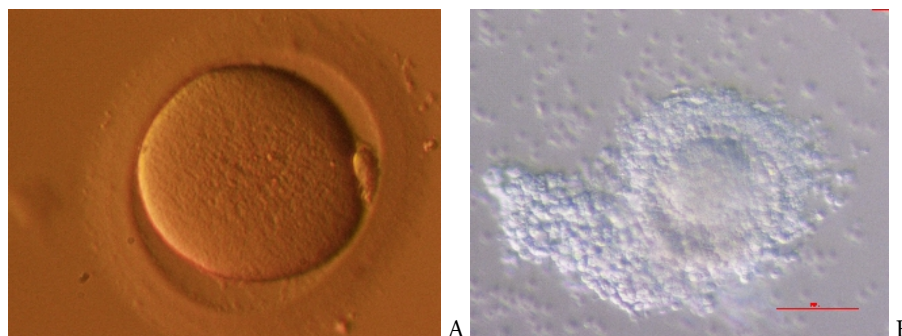
Počasno zamrzovanje in vitrifikacija jajčnih celic

Zamrzovanje in odmrzovanje jajčnih celic je zahteven postopek. Tako kot v naravnih pogojih tudi jajčne celice, pridobljene po hormonskem vzpodbujanju jajčnikov v postopku zunajtelesne oploditve, nimajo zaključene mejoze. Mejotsko delitveno vreteno pa je zelo občutljivo na biofizikalne spremembe in prisotnost krioprotektanta v zamrzovalnih raztopinah. Klinični rezultati, pridobljeni z odmrznjenimi jajčnimi celicami so odvisni tudi od kakovosti semena oziroma spermijev pri partnerju.

Vzpostavili smo uspešen program zamrzovanja zrelih (metafaza II) jajčnih celic (*Slika 2*). Zamrzujemo jih s počasnim postopkom zamrzovanja in jih hitro odmrznemo. Princip zamrzovanja je enak kot pri zarodkih. Postopka se nekoliko razlikujeta v sestavi zamrzovalnih/odmrzovalnih raztopin in v programu ohlajanja. Zamrzovanje jajčnih celic je zelo pomembno pri ohranjanju reproduktivnega potenciala pri mladih onkoloških pacientkah. Poleg tega jajčne celice zamrzujemo tudi pri parih z moško neplodnostjo, kadar na dan zunajtelesne oploditve v vzorcu semena ali tkiva testisa ni spermijev ali spermijev ni dovolj za oploditev vseh jajčnih celic in pri parih, pri katerih partner zaradi psiholoških težav ne more zagotoviti vzorca semena za zunajtelesno oploditev.

V časovnem obdobju 2000-2011 smo v 106 postopkih zamrzovanja zamrznili 539 jajčnih celic pri 98 bolnicah. Zamrznili smo tudi 124 jajčnih celic pri 19 onkoloških bolnicah (povprečno 6,5 jajčnih celic na bolnico). Po zunajtelesni oploditvi odmrznjenih jajčnih celic se je že rodilo 6 zdravih otrok, vendar do sedaj še nismo odmrznili jajčnih celic nobene onkološke pacientke. Zelo obetajoč pa je tudi novi način shranjevanja jajčnih celic – vitrifikacija, pri katerem jajčnih celic ne ohlajamo postopno v parah tekočega dušika oziroma v posebnem aparatu za programirano ohlajanje, temveč jajčne celice po predhodni pripravi v vitrifikacijski raztopini z visoko koncentracijo krioprotektanta potopimo neposredno v tekoči dušik. Vsebina celic preide v steklasto stanje, pri čemer ne pride do zamrznitve oziroma kristalizacije vode. Trenutno uvajamo tako imenovani “cryotop” način vitrifikacije (odprt sistem) v zelo majhnem volumnu vitrifikacijske raztopine.

Slika 3. Zamrznjeni jajčni celici. (A) Zrela (metafaza II) jajčna celica onkološke bolnice, ki je preživela postopek zamrzovanja in odmrzovanja. (B) Jajčna celica, obdana s celicami kumulusa oziroma granulose, aspirirana iz jajčnika onkološke bolnice med kirurškim postopkom zdravljenja (invertni mikroskop, Hoffman, povečava 100-200-krat).



Zamrzovanje tkiva jajčnika

Uspešno je možno zamrzniti tudi tkivo skorje jajčnika s folikli. Po avtotransplantaciji odmrznjenega tkiva jajčnika je že zanosilo nekaj deset ozdravljenih onkoloških bolnic po vsem svetu. Kljub temu je potrebno poudariti, da je postopek zamrzovanja/odmrzovanja tkiva jajčnika manj uspešen, predvsem pa bolj tvegan kot postopek zunajtelesne oploditve zamrznjenih/odmrznjenih jajčnih celic. Glavni razlog je v tem, da ni nobenega načina, s katerim bi res lahko zagotovili, da ob transplantaciji tkiva jajčnika ne bi v telo ponovno vnesli malignih celic. Zato se v svetu na živalskem modelu in tudi pri človeku intenzivno raziskuje *in vitro* zorenje foliklov (jajčnih celic), izoliranih iz svežega ali odmrznjenega tkiva skorje jajčnika, vendar izsledki še niso klinično uporabni.

Tkivo jajčnika smo do sedaj po počasnem zamrzovanju shranili pri 25 onkoloških bolnicah in pri 2 bolnicah, pri katerih so bili jajčniki preventivno odstranjeni zaradi raka dojke. Pri vseh bolnicah tkivo še shranjujemo. Razvili pa smo tudi nov postopek, pri katerem smo iz jajčnikov med kirurškim posegom zdravljenja aspirirali naravno jajčno celico (*Slika 3B*) in jo globoko zamrznili. Ta postopek smo doslej izvedli pri 3 onkoloških bolnicah.

Zahvala

gre vsemu preostalemu osebju Laboratorija za oploditev z biomedicinsko pomočjo: embriologinjam Lili Bačer-Kermavner, Brigiti Valentinčič-Gruden, Jerneji Kmecl, Jožici Mivšek in Katji Knez, ginekologom in medicinskim sestram KO Reprodukcijskega centra, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Literatura

Cobo A, Diaz C. [Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials](#). Fertil Steril 2011; 96(2): 277-85.

Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, Pellicer A, Dolmans MM. [Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births](#). Ann Med 2011; 43(6): 437-50.

Noyes N, Porcu E, Borini A. [Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies](#). Reprod Biomed Online 2009; 18(6): 769-76.

Virant-Klun I, Tomažević T, Bačar-Kermavner L, Mivšek J, Valentinčič-Gruden B, Meden-Vrtovec H. [Successful freezing and thawing of blastocysts cultured in sequential media using a modified method](#). Fertil Steril 2003; 79(6): 1428-33.

Virant-Klun I, Bacer-Kermavner L, Tomazevic T, Vrtacnik-Bokal E. [Slow oocyte freezing and thawing in couples with no sperm or an insufficient number of sperm on the day of in vitro fertilization](#). Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 19.

Zamrzovanje semena in tkiva moda

Borut Kovačič

Uvod

Uspešno zamrzovanje semena je bilo opisano že v 18. stoletju, medtem ko so se številne semenske banke organizirale predvsem z razmahom metod oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). Najpogostejši razlogi za odločitev bolnikov, da deponirajo seme v semenski banki so: vazektomije, daljše časovne odsotnosti moških zaradi službenih obveznosti v času zdravljenja neplodnosti z metodami OBMP in želja po ohranjanju plodnosti pred določenimi zdravstvenimi posegi (npr. zdravljenje raka), ki pri moških, ki še načrtujejo starševstvo, lahko ogrozijo proces nastajanja semenčic.

Zamrzovanje semena pri onkoloških bolnikih

Najpogostejši raki pri moških v zgodnjem reproduktivnem obdobju so levkemija, Hodgkinov limfom in germinalni tumorji mod. Pojavnost raka germinalnih celic pri mladih moških se je v zadnjih 15 letih podvojila, vendar je med mladimi bolniki kar 75 % moških z možnostmi dolgoročnega preživetja. Prav zato je skrb za ohranjanje kakovosti življenja in s tem tudi plodnosti izjemnega pomena. Zaradi kemo- in radioterapije je kljub ozdravljenju raka v 15 % – 30 % plodnost trajno ali delno ogrožena. Zamrzovanje semena v tekočem dušiku pred zdravljenjem raka je edina metoda za ohranitev plodnosti moških. Razen tega je pri tumorjih mod spermatogeneza pogosto okvarjena že do mere, ko v semenu ni več prisotnih semenčic in jih je zato potrebno iskati v biopsiji mod ter koščke tkiva zamrzniti. Za doseganje očetovstva z zamrznjenim semenom je najbolj učinkovita uporaba metod OBMP, kot sta klasičen postopek oploditve in vitro (IVF) ali intracitoplazmatsko injiciranje semenčice v jajčno celico (ICSI).

Odvzem semena za zamrzovanje

Dovolj zgodnje seznanjanje bolnikov o možnosti zamrzovanja semena pred operacijo ali gonadotoksičnimi učinki zdravljenja, je ključnega pomena pri ohranjanju plodnosti po ozdravljenju raka. V več preglednih člankih iz zadnjega obdobja o zamrzovanju semena pri onkoloških bolnikih je zaslediti, da zdravstveno osebje bolnike zelo slabo seznani o možnostih zamrzovanja semena, saj pred zdravljenjem le slabih 30 % mladih moških shrani seme v semenski banki. Še posebno pozornost pri svetovanju je potrebno posvetiti adolescentom, ki o starševstvu še ne razmišljajo. Za

zamrzovanje semena adolescentov naj bi bila primerna starost že med 14. in 17. letom. Najpogosteje se seme za zamrzovanje pridobi z masturbacijo. Semenski izliv se v laboratoriju pregleda, oceni prisotnost gibljivih semenčic ter njihova morfolologija. Če je v izlivu zmanjšano število semenčic, je priporočljivo večkratno zamrzovanje semena z vsaj po enim do dvema dnevoma vzdržnosti, kar je pri časovnem načrtovanju zdravljenja potrebno upoštevati. Seme se lahko zamrzuje tudi potem, ko se je kemo- ali radioterapija že začela, ker so takrat v ejakulatu še prisotne semenčice, vendar pa so možnosti za okvaro genetskega materiala precejšnje. Če odvzem semen na ni bil mogoč pred zdravljenjem, je z zamrzovanjem semena bolj priporočljivo počakati 12–18 mesecev po terapiji.

Zamrzovanje semena

Seme se zamrzuje v manjših količinah, bodisi v krioampulah ali slamicah. Semenu se doda krioprotektant – glicerol z dodatki, ki ščiti semenčice pred poškodbami. Zaprte vzorce se ohladi do -196°C z računalniško vodenim zamrzovalnikom ali z izpostavljanjem vzorcev param tekočega dušika, nato pa s potopitvijo vanj. Vsak vzorec mora vsebovati identifikacijske podatke pacienta. Če je v semenu zelo malo semenčic, se vzorec centrifugira in za zamrzovanje uporabi samo usedlina. Količina takšnega zamrznjenega vzorca je odgovarjajoče manjša (samo ena slamica), zato je v teh primerih priporočeno večkratno (tudi 10-kratno) zamrzovanje semena. Število zamrznjenih vzorcev tako niha med bolniki glede na kakovost semena, njihovo starostjo in razpoložljivim časom.

Kakovost in uporaba odmrznjenega semena

Zamrzovanje poslabša kakovost semena. V povprečju se gibljivost semenčic zmanjša za 31 %, morfolologija za 37 % in aktivnost spermijevih mitohondrijev za 36 %. Z odmrznjenim semenom lahko naredimo intrauterino inseminacijo, vendar je bolj priporočljivo uporabiti semenski vzorec v postopkih OBMP, kjer lahko pričakujemo enako uspešnost (33–56 %) kot v postopkih s svežim semenom, odvisno od drugih indikacij. Doslej ni poročil o kakršnem koli negativnem vplivu zamrzovanja semena na zdravje rojenih otrok. V literaturi poročajo, da je delež bolnikov z rakom, ki želijo uporabiti zamrznjeno seme, pod 10 do 15 % in se med študijami razlikuje.

Zamrzovanje tkiva mod

Pri moških, ki imajo diagnozo rak, in bi hoteli pred zdravljenjem shraniti seme v semenski banki, je pri 13 %–30 % bolnikov ugotovljena azoospermija. Čeprav se pri okoli 87 % bolnikov z azoospermijo pred zdravljenjem proces spermatogeneze obnovi po nekaj mesecih, pa preostalim grozi trajna neplodnost. Z biopsijo mod in

zamrzovanjem koščkov tkiva moda pred zdravljenjem je kljub močni prizadetosti germinalnega tkiva še mogoče identificirati posamezne vitalne semenčice in jih zamrzniti. Za uspešno shranjevanje koščka tkiva moda je potrebna dobra usklajenost med urologi in semensko banko. Košček tkiva se v gojišču s skalpelom razreže na čim manjše delčke. Celice spermatogeneze se poskuša iztisniti iz semenskih kanalčkov. Vzorci se zamrznejo po enakem postopku kot seme.

Uporaba semenčic iz odmrznjenega tkiva mod v postopkih OBMP je rutinska metoda in z njo dosegamo enako uspešnost zdravljenja neplodnosti kot s svežim semenom. V literaturi je opisanih več učinkovitih metod za selekcijo vitalnih semenčic iz odmrznjenih vzorcev.

Možnosti zamrzovanja celic spermatogeneze pri bolnikih pred puberteto

Pri dečkih pred puberteto še ni možnosti za ohranjanje plodnosti. Zaenkrat poročajo le o poskusih zamrzovanja spermatogonijskih matičnih celic pri živalih, kjer so le-te po odmrzovanju in alotransplantaciji ponovno sprožile spermatogenezo. Pri uporabi presajenega tkiva, odvzetega onkološkemu bolniku, obstaja velika nevarnost za ponovno kolonizacijo malignih celic v ozdravljenem prejemniku. Pred vpljavo teh metod v klinično prakso, je potrebno razviti 100% zanesljive metode za celično sortiranje, saj lahko že nekaj levkemičnih celic povzroči ponovni pojav levkemije.

Druga, zaenkrat samo teoretična možnost bi lahko bila zamrzovanje tkiva mod predpubertetnih onkoloških bolnikov in odmrzovanje ter zorenje odvzetih matičnih celic in vitro v spermatogonije in naprej v haploidne spermatide ter njihova uporaba za osemenitev jajčnih celic z metodo ICSI. Tudi v tem primeru bi z operativnim posegom na modih lahko povzročili nepopravljive poškodbe tkiva in s tem zmanjšali možnosti za spontano popravljanje procesa spermatogeneze po zdravljenju raka.

Zaključek

Zamrzovanje semena in tkiva mod sta zaenkrat edini in dokaj uspešni metodi za ohranjanje plodnosti pri moških onkoloških bolnikih pred uporabo gonadotoksičnih načinov zdravljenja, vendar morata biti bolnikom ponujeni pravočasno pred zdravljenjem.

Literatura

Pacey A, Tomlinson MJ. Sperm banking. Cambridge University Press, 2009.

Williams DH. Sperm banking and the cancer patients. Ther Adv Urol 2010; 2: 19-34.

Tournaye H in sod. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. Hum Reprod Update 2004; 10: 525-32.

Kovačić B, Vlaisavljević V. The use of pentoxifylline for triggering the movement of testicular sperm before their use in intracytoplasmic sperm injection in men with azoospermia. In Lejeune T, Delvaux P, eds. Human Spermatozoa: Maturation, Capacitation and Abnormalities. New York: Nova Publishers, 2010: 355-78.

Schlatt S, Ehmcke J, Jahnukainen K. Testicular stem cells for fertility preservation: Preclinical studies on male germ cell transplantation and testicular grafting. Pediatr Blood Cancer, 2009; 53: 274-80.

Transpozicija (prestavitev) jajčnika in presaditev tkiva jajčnika

Martina Ribič-Pucelj

Zaščita jajčnika pred obsevanjem – prestavitev (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 prestavitve, ki se najpogosteje uporablja, je že leta 1998 opisal Tulandi. Kirurški postopek je sorazmerno enostaven in ga je mogoče narediti laparoskopsko ali pri odprti kirurgiji sočasno s histerektomijo. Prekine se jajčnikova vez (lig. ovarii proprium) in mezoovarij vse do infundibulopelvičnega ligamenta. Jajčnik se nato s šivom pritrdi visoko na mišico psoas ali na mesto, kjer se križajo žile in sečevod, na spodnji del pa se nastavita dve kovinski sponki, kar omogoča identifikacijo jajčnika med obsevanjem. Slaba stran tega postopka je prekinitev prekrvavitve, kar negativno vpliva na delovanje jajčnika. Modifikacijo te tehnike, pri kateri se jajčnik ne da bi se njegov ligament prekinil s šivom pritrdi na sprednjo trebušno steno, je opisal Kung. Kirurška prestavitev 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 neprizadeta. Postopek ne ohranja le plodnosti, temveč tudi težave, ki bi jih povzročila prezgodnja menopavza.

Prednost tega kirurškega postopka je tudi v tem, da se lahko istočasno odvzame in zamrzne koščke tkiva jajčnika in posrka vse vidne folikle z nezrelimi jajčnimi celicami. Po odtajanju se odmrznjeno tkivo jajčnika lahko presadi, nezrele celice pa se dozoriijo *in vitro* in oplodijo. Indikacije za prestavitev jajčnika so: rak danke, zgodnji rak materničnega vratu, meduloblastom, limfomi in nekateri redki tumorji v mali medenici (sakrokokcigealni tumorji) ter tumorji kraniospinalne osi..

Shranjevanje in presaditev tkiva jajčnika

Za bolnice, pri katerih je potrebna takojšnja kemoterapija/radioterapija, 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, 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 prezgodnjo odpoved jajčnika od 30 do 50 %. To so: Hodgkinov limfom, sarkomi in rak dojke, gonadotoksični agensi in zunanje obsevanje male medenice >5-10 Greyev, alkilirajoči kemoterapevtiki ter postopki presaditve kostnega mozga pri ženskah, mlajših od 35 (38) let.

Ortotopna presaditev tkiva jajčnika. Pred začetkom zdravljenja se odstrani skorja enega jajčnika in zamrzne trakove v velikosti 1,0 x 1,0 x 5,0 mm. Po končanem zdravljenju se te koščke odmrzne in prišije v preostali jajčniki, kateremu se je pred tem odstranila skorja. Postopek je možno izvesti laparoskopsko ali skozi laparotomijo. Prvo uspešno presaditev tkiva jajčnika in spontano zanositev ter rojstvo zdravega otroka je leta 2004 objavil Donnez s sod. Kljub temu, da je objavljenih več poročil o uspešnih zanositvah in rojstvih otrok po ortotopni presaditvi tkiva jajčnika, bodisi spontanah, bodisi s postopki zunajtelesne oploditve, je zaenkrat uspešnost majhna in ostaja predmet raziskav. Slaba stran tega postopka je v tem, da zaradi ishemije in časa, ki je potreben za neovaskularizacijo, po presaditvi propade od 65 do 90 % foliklov. Številni folikli so prazni, velik delež celic je nenormalnih ali nezrelih in stopnja prenosa zarodkov nizka; razen tega je tudi preživetje presajenega tkiva omejeno.

Heterotopna presaditev tkiva jajčnika. Ta način presaditve tkiva je primeren takrat, ko zaradi stanja v mali medenici ni mogoče presaditi tkiva v ložo jajčnika ali na preostali jajčnik. Tkivo jajčnika se običajno presadi v podkožje podlakti ali trebušne stene nad sramno kostjo. Prednost postopka je v tem, da ni potrebna splošna anestezija. Pri tem načinu seveda ni možna spontana zanositev, temveč le IVF. Kljub razvoju zarodka, pridobljenega na ta način, pa do danes še ni uspelo rojstvo otroka iz ortotopno presajenega tkiva.

Presaditev celega jajčnika. Presaditev celega jajčnika omogoča, zaradi žilne anastomoze, takojšnjo prekrvavitev tkiva, kar prepreči ishemijo in propad velikega števila foliklov. Sherman in sod. poročajo o prvi uspešni zanositvi po presaditvi svežega celega jajčnika pri monozigotnih dvojčicah. 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, ostaja zamrznitev in presaditev celega jajčnika pri primatih in tudi človeku še vedno problematična in predmet raziskav. Velikosti organa predstavlja težave pri prehodu krioprotektanta v veliko maso tkiva, tvorba kristalov v žilah pa povzroči njihovo okvaro. Raziskave so usmerjene predvsem v razvoj ustreznih krioprotektantov in zamrzovalnih komor.

Tveganje za metastaze. Pred zamrznitvijo in presaditvijo je potrebno izključiti metastaze v tkivu, zato je presaditev tkiva jajčnika indicirana le pri bolnicah in bolnih, kjer je tveganje za metastaze zelo majhno. To so: Hodgkinov in ne-Hodgkinovi

limfomi, sarkomi, pri raku dojke pa je potrebna posebna previdnost pri pozitivnih bezgavkah.

Izolirani primordialni folikli. Gojenje primordialnih foliklov predstavlja velik izziv in potekajo številne raziskave, saj predstavljajo > 90 % folikularne rezerve ter so zelo odporni na poškodbe zaradi zamrzovanja, vendar pa ostaja izolacija zelo težavna.

Literatura

Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before radiotherapy. *Fertil Steril* 1998; 70: 381-3.

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 radiosensitive nervous system tumors. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008; 47: 300-4.

Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendockt A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 519-35.

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.

Donnez J, Sqifflet 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 hematopetic stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2010; (Epub ahead of print)

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; 24: 2778-87.

Plodnost po zdravljenju raka moda

Branko Zorn

Uvod

Po zdravljenju raka moda približno 30 % bolnikov postane neplodnih, le 5 do 10 % pa uporabi seme, ki so ga dali zamrzniti pred toksičnim zdravljenjem. Poleg onkološkega zdravljenja vplivata na delovanje mod negativno tudi predhodna okvara tkiva mod, histologija tumorja in stadij raka. Med okvare germinalnih celic spadajo tudi slabša integriteta DNK in mutageni vplivi zdravljenja na kromosome.

Cilji longitudinalne raziskave so 1) ugotoviti značilnosti kliničnih, hormonskih, semenjskih in genetskih dejavnikov moških, zdravljenih zaradi raka moda, 2) raziskati, ali so ti dejavniki vzrok za povečano prevalenco neplodnosti pri teh bolnikih in 3) kakšen je obseg in trajanje negativnih sprememb.

Preiskovanci in metode dela

V raziskavo smo med januarjem 2007 in oktobrom 2011 vključili 100 bolnikov.

V kontrolni skupini je 20 moških iz neplodnih parov, katerih partnerice so spontano zanosile, in 7 moških, ki imajo otroke in so želeli vazektomijo.

Bolnike smo spremljali takoj po odstranitvi tumorja moda ob zamrzovanju semena (T0) s kliničnim pregledom (androloška in splošna anamneza, meritev moda), merjenjem serumskih FSH, SHBG in skupnega testosterona, z analizo semena (volumen, koncentracija semenčic, gibljivost a in b in normalna morfologija) po standardih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) in določanjem fragmentacije DNK semenčic z metodo TUNEL. 12 mesecev (T1) in 24 mesecev (T2) po zamrzovanju smo analize ponovili.

Hipogonadizem je bil sekundarni, če je bila vrednost FSH nižja od 0,7 IU/L in primarni, če je bil FSH >11,1 IU/L.

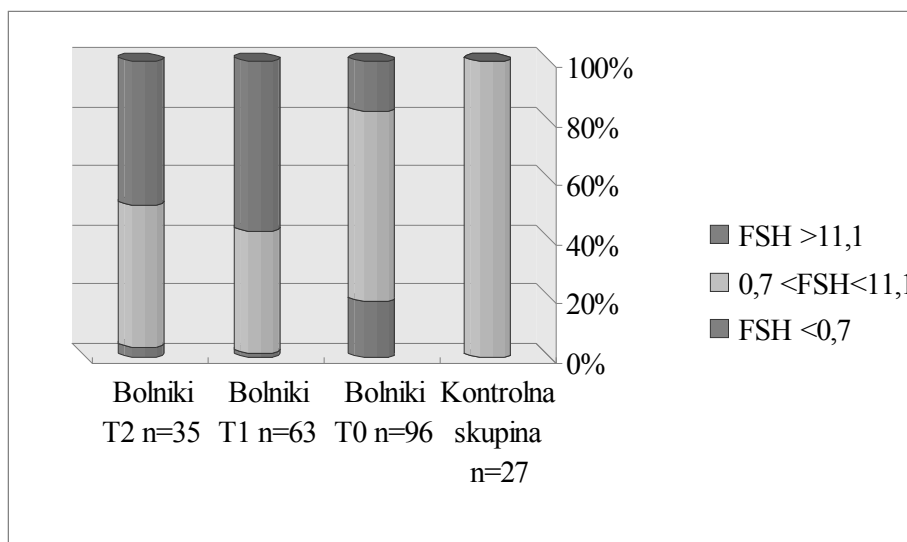
Seme smo ocenili kot primerno, če je izpolnilo kriterije, ki jih je predlagala WHO v letu 2010 (za to poročilo smo uporabili le koncentracijo semenčic $\geq 15 \times 10^6/\text{mL}$). Raven testosterona v serumu je bila nizka ob vrednosti skupnega testosterona < 10 nmol/L in prostega testosterona < 31 pmol/L.

Fragmentacija DNK semenčic je bila nenormalna, če je presegala 20 %. Pri primerjavi skupin smo uporabljali teste Mann-Whitney, Kruskal-Wallis in Chi-square.

Rezultati

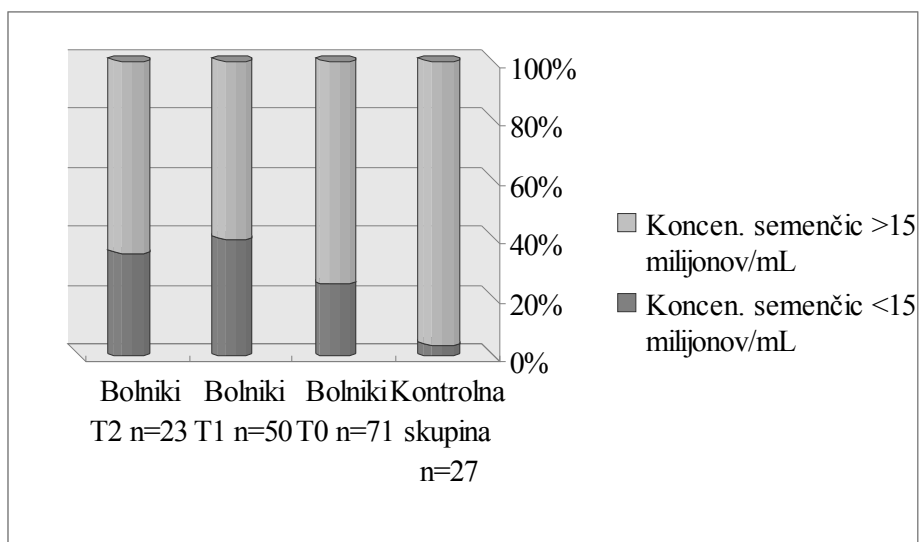
Ob T0 sta bila primarni in sekundarni hipogonadizem ugotovljena pri enakem številu bolnikov; prevalenca je bila nenormalno visoka. Bolniki s sekundarnim hipogonadizmom so imeli praviloma neseminomske tumorje z višjim stadijem bolezni. Ob kontrolnem pregledu po 12-ih mesecih (T1) je sekundarni hipogonadizem prešel v primarnega. Ob T1 so se primarnemu hipogonadizmu priključili bolniki z normalnim FSH ob T0 in so po kemoterapiji razvili primarni hipogonadizem. Ob T2 se je prevalenca primarnega hipogonadizma ustalila na zelo visoki ravni: imelo ga je več kot 50 % bolnikov (slika 1).

Slika 1. Razporeditev hipogonadizma pri bolnikih glede na vrednosti FSH.



Ob T0 je imelo nenormalno koncentracijo semenčic 30 % bolnikov, ob T1 50 %, ob T2 pa znova 30 % (slika 2).

Slika 2. Razporeditev bolnikov glede na koncentracijo semenčic.



Ob T0 (n=83) in T1 (n=62) je imelo nizek testosteron okrog 30 % bolnikov, ob T2 (n=38) pa le še 16 % bolnikov.

Ob T0 je bila pri 45 % bolnikov fragmentacija DNK nad 20 %. S časom se prevalenca visoke fragmentacije ni dvignila. Vse opazovane spremembe pri bolnikih v treh obdobjih so se statistično značilno razlikovale od parametrov v kontrolni skupini.

Razprava in zaključek

Kazalci plodnosti (vrednosti FSH, spermiogram in fragmentacija DNK semenčic) in dobrega počutja (vrednost testosterona) so bili pri moških, zdravljenih zaradi raka moda, nenormalni.

Ti kazalci so bili nenormalni že ob diagnozi rak: FSH (pokazatelj spermatogeneze) je bil zvišan, več je bilo nenormalnih spermiogramov in bolnikov s fragmentiranimi semenčicami in z nizkim testosteronom. Ni znano, zakaj je imela ob vstopu v razi-skavo (T0) petina bolnikov znižano vrednost FSH. Možnih je več vzrokov: vpliv vrste obolenja in metastazirani rak (vsi so imeli neseminomski germinativni tumor s stadiji nad II), vpliv razvad (jemanje anabolnih steroidov), vpliv stresa zaradi orhi-dektomije. Zanimivo je, da po 12 mesecih (T1) nihče od bolnikov, razen ene izjeme, ni imel več znižane ravni FSH, ampak so imeli vsi previsoko raven FSH z ne-normalno spermatogenezo.

Ob T0 s kliničnim pregledom pridobimo celotno sliko o plodni sposobnosti, na katero vpliva vrsta dejavnikov: vplivi onesnaženega okolja in razvad (teh pri mladih Slovencih ni malo), predhodne disgeneze moda (nespuščeno modo naj bi bilo korigirano čim prej v otroštvu), samega raka in posega. Dejavniki tveganja za slabšanje spermatogeneze, za neplodnost in za razvoj raka so isti. Zato je toliko pomembneje, da splošni zdravnik in ginekolog, ki spremljata neplodni par, spodbujata moške z večjim tveganjem naj samopregledujejo moda.

Pri moških bomo po zaključenem zdravljenju raka spremljali morebiten pojav hipogonadizma, in če bo potrebno, uvedli morebitno nadomestno zdravljenje s testosteronom. Skupina s povečanim tveganjem so bolniki z neseminomskimi metastaziranimi tumorji, ki po zdravljenju postanejo azoospermiki. Po limfadenektomiji jih je 6 razvilo aspermijo. Kemoterapija ni povzročila dodatnih okvar DNK semenčic v naši sicer številčno omejeni skupini. Če bomo potrdili neškodljivost kemoterapije na integriteto DNK semenčic, ne bo več razloga za odlaganje zanositve, če je bila fragmentacija DNK ob T0 v mejah normale. Dve leti po zdravljenju ima še 50 % bolnikov previsok FSH in 30 % nenormalno seme.

Pomembne spremembe v semenu in hormonih pojasnjujejo vzrok težav pri ustvarjanju družine pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka moda,. Poleg primarnega in sekundarnega hipogonadizma izpostavljeni bolniki (razširjeni neseminomski tumorji) dodatno razvijejo pomanjkanje testosterona, ki ga diagnosticiramo in zdravimo. Preventivno bomo namenili pozornost moškim z nespuščenim modom v predpuberteti in ob obisku para zaradi neplodnosti. Nespuščeno modo, slaba kakovost semena in rak moda so povezani in zahtevajo skupno diagnostiko in zdravljenje.

Zahvala zdravnikom Bredi Škrbinc (Onkološki inštitut) in Alojziju Ihanu (Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo), biologinji Andreji Kopitar, inženirki Mojci Kolbezen (Androloški laboratorij, KO za reprodukcijo, GK v Ljubljani) in osebju Leo-
nišča.

Raziskavo je finančno podprla ARRS (štev. projekta: J3-9161-0312-06).

Literatura

[Eberhard J](#), [Stahl O](#), [Cwikiel M](#), [Cavallin-Stahl E](#), [Giwerzman Y](#), [Salmonson EC](#), [Giwerzman A](#). Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. [Urology](#) 2009; 74: 825-9.

[Lackner J](#), [Schatzl G](#), [Koller A](#), [Mazal P](#), [Waldhoer T](#), [Marberger M](#), [Kratzik C](#). Treatment of testicular cancer: influence on pituitary-gonadal axis and sexual function. [Urology](#) 2005; 66: 402-6.

[O'Flaherty C](#), [Vaisheva F](#), [Hales BF](#), [Chan P](#), [Robaire B](#). Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients prior to chemotherapy. [Hum Reprod](#) 2008; 23: 1044-52.

[Smit M](#), [van Casteren NJ](#), [Wildhagen MF](#), [Romijn JC](#), [Dohle GR](#). Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. [Hum Reprod](#) 2010; 25: 1877-83.

[Walsh TJ](#), [Dall'Era MA](#), [Croughan MS](#), [Carroll PR](#), [Turek PJ](#). Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. [J Urol](#) 2007; 178(4 Pt 1): 1440-6.

Oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP) z darovanimi spolnimi celicami pri onkoloških bolnikih in bolnicah

Bojana Pinter, Liljana Bačer Kermavner

Uvod

Po Zakonu o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ZZNPOB) imajo pooblastilo za opravljanje postopkov OBMP z darovanimi spolnimi celicami vsi trije centri za OBMP v Sloveniji. Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, in Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor, sta pooblaščenici tudi za zbiranje in shranjevanje darovanih spolnih celic ter zarodkov po oploditvi z darovanimi spolnimi celicami. Leta 2001 smo na Ginekološki kliniki v Ljubljani začeli s programom darovanja spolnih celic, kjer tudi opravimo skorajda vse tovrstne postopke v državi.

Vsak postopek oz. indikacijo pri posameznem neplodnem paru za OBMP z darovanimi spolnimi celicami mora, na predlog centra za OBMP, odobriti Državna komisija za OBMP, ki je organ Ministrstva za zdravje RS. Do oktobra 2011 je komisija tovrstne postopke odobrila pri 675 parih: 486 (72 %) za postopke z darovanim semenom (DS) in 189 (28 %) za postopke z darovano jajčno celico (DO). Ocenjujemo, da darovane spolne celice potrebuje 5-7 % vseh neplodnih parov.

Indikacije za postopke OBMP z darovanimi spolnimi celicami

V Sloveniji opravljamo postopke OBMP z DS zaradi moške neplodnosti pri azoospermiji brez zrelih spolnih celic ob biopsiji testisa, pri nosilcih hudih genetskih bolezni in pri izosenzibilizaciji. Pri ženski neplodnosti uporabljamo DO v primerih prezgodnje odpovedi jajčnika in pri nosilkah hudih genetskih bolezni. Azoospermija in prezgodnja odpoved jajčnika sta lahko tudi posledici postopkov zdravljenja pri onkoloških bolnikih in bolnicah (kirurško zdravljenje, kemoterapija, radioterapija).

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani se je do sedaj v postopke z DS na čakalno listo vpisalo skupno 427 parov, 295 (69 %) za OBMP z DS in 132 (31 %) za OBMP z DO (Tabela 1). Onkološki bolniki in bolnice predstavljajo manjši delež neplodnih parov, ki potrebujejo darovane spolne celice. Do sedaj se je na čakalno listo vpisalo 16 onkoloških parov za DS in 8 parov za DO, kar predstavlja manj kot 6 % vseh parov, ki potrebujejo darovane spolne celice. Podatkov o tem, koliko parov z

odločbo Državne komisije za OBMP se za postopek pri nas ni prijavilo, ker so od postopka odstopili ali so ga opravili v tujini, nimamo.

Tabela 1. Število parov, vpisanih na čakalno listo za postopke OBMP z darovanimi spolnimi celicami, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana.

Leto	Število vpisanih parov	Za darovano seme – DS	Za darovane jajčne celice – DO
2001	13	5	8
2002	83	58	25
2003	41	22	19
2004	51	39	12
2005	44	37	7
2006	25	17	8
2007	35	22	13
2008	29	22	7
2009	37	30	7
2010	41	26	15
2011	28	17	11
Skupaj	427	295	132

Darovanje spolnih celic

Do sedaj se je pri nas v darovanje vključilo 147 moških, darovanje pa je zaključilo 111 moških (76 %) (tabela 2). Ostali so bodisi odstopili od darovanja (ti so v večini), ali seme ni bilo primerno za darovanje, ali pa so v zaključevanju postopka. Za darovanje se je prijavilo 84 darovalk, jajčeca je darovalo 51 žensk (61 % prijavljenih), od teh pri 4 darovalkah nismo pridobili celic. Trenutno je čakalna doba za DS do dve leti, za DO pa najmanj dve leti.

Tabela 2. Število darovalcev in darovalk spolnih celic, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana.

Leto	Darovalci		Darovalke	
	Vpisani	Zaključeno darovanje	Vpisane	Zaključeno darovanje
2001	31	19	2	2
2002	24	18	18	13
2003	11	8	11	6
2004	22	20	14	8
2005	12	10	8	2
2006	10	8	5	4
2007	11	9	11	5
2008	12	10	4	4
2009	5	5	5	4
2010	5	4	5	3
2011	4	v letu 2012	1	0
Skupaj	147	111	84	51

OBMP z darovanimi spolnimi celicami

Večina parov, ki potrebuje darovano seme, se zaradi večje uspešnosti postopka najprej odloči za zunajtelesno oploditev (v 46 postopkih znotrajtelesne oploditve je bilo 5 nosečnosti). Do sedaj smo opravili vsaj en postopek zunajtelesne oploditve z DS, skupaj 390 postopkov pri 184 parih, rodilo se je 110 otrok. Pri onkoloških parih smo opravili 23 postopkov z DS pri 14 prejemnih parih. Uspešnost postopkov z DS pri onkoloških parih je nekoliko višja kot pri vseh prejemnih parih, verjetno tudi zaradi nižje povprečne starosti partneric onkoloških bolnikov, ki je ob vstopu v postopek 35 let (tabela 3).

Tabela 3. OBMP z darovanim semenom, vsi pari in samo onkološki pari, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, obdobje od 17. 11. 2001 do 30. 6. 2011.

IVF postopek	Število postopkov		Število prejem. parov		Izid nosečnosti					
					Porod		Spontani splav		Nosečnost v teku	
	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.
Št. svežih postopkov	390	23	184	14						
Št. ET (%)	336 (86)	22 (96)	172 (93)	14 (100)						
Št. nosečn.	107	11	92	9	71	7	19	3	17	1
Noseč./ET	32%	50%	53%	64%						
Noseč./postopek	27%	48%	50%	64%						
Št. odmrz.	125	6	70	3						
Št. noseč.	27	3	25	3	20	2	5	1	2	
Noseč./ET	22%	50%	36%	100%						

Legenda: ET – prenos zarodkov

Tabela 4. OBMP z darovanimi jajčnimi celicami, vsi pari in samo onkološki pari, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, obdobje od 17. 11. 2001 do 30. 6. 2011

IVF postopek	Število postopkov		Število prejem. parov		Izid nosečnosti					
					Porod		Spontani splav		Nosečnost v teku	
	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.	Vsi	Samo onko.
Št. prejem.	94	7	91	7						
Št. zamrz.	75	7	75	7						
Št. odmrz.	104	9	70	7						
Št. ET	98	7	66	6						
Št. nosečn.	23	3	23	3	10	1	8	2	5	
Noseč./ET	23%	43%	35%	50%						
Noseč./postopek	24%	43%	25%	43%						

Legenda: ET – prenos zarodkov

Vsaj en postopek OBMP z DO smo opravili pri 91 parih, od tega pri 7 onkoloških bolnicah; skupaj se je rodilo že 12 otrok (tabela 4). Dosedanji rezultati kažejo, da uspešnost OBMP z DO pri onkoloških bolnicah ni manjša od uspešnosti v splošni populaciji prejemnic DO, kar je podobno ugotovitvam drugih raziskav.

Zaključek

Onkološki bolniki in bolnice predstavljajo manjši delež neplodnih parov, ki potrebujejo darovane spolne celice. Uspešnost postopkov z darovanimi spolnimi celicami pri onkoloških bolnikih in bolnicah ni manjša kot v splošni populaciji parov, ki prejmejo darovane spolne celice. Poglavitna ovira v premagovanju neplodnosti z darovanimi spolnimi celicami je pomanjkanje darovalcev in darovalk v Sloveniji.

Literatura

1. Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Uradni list Republike Slovenije, 8.8.2000, št. 70, str. 8666-72.
2. Tomaževič T, Drobnič S, Pinter B, Virant-Klun I, Korošec S, Ban H. Spremenjene medicinske indikacije za postopke OBMP z darovanimi spolnimi celicami. In: Flis V et al. (eds). Medicina in pravo: izbrana poglavja. 2001, 2002, 2003. Maribor: Splošna bolnišnica, 2004: 109-17.
3. Pinter B, Tomaževič T, Meden-Vrtovec H, Drobnič S, Bačar-Kermavner L, Virant-Klun I, Kolbezen-Simoniti M, Hribernik A, Korošec S, Geršak K, Gradišek B. Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo z darovanimi spolnimi celicami na Ginekološki kliniki Kliničnega centra v Ljubljani. Zdrav Vestn 2006; 75: 463-8.
4. Vernaëve V, Bodri D, Colodron M, Vidal R, Durban M, Coll O. Endometrial receptivity after oocyte donation in recipients with a history of chemotherapy and/or radiotherapy. Hum Reprod 2007; 22(11): 2863-7.

Banka genetskega materiala onkoloških bolnic in bolnikov na Ginekološki kliniki v Ljubljani

Vesna Šalamun

Uvod

Na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani hranimo genetski material onkoloških bolnic z zamrzovanjem zarodkov, jajčnih celic in tkiva jajčnika, pri onkoloških bolnikih pa večinoma z zamrzovanjem semena. Dejavnost shranjevanja genetskega materiala se je začela že davnega leta 1977, ko smo začeli s shranjevanjem prvih vzorcev semena pri moških. Prvi zarodki, ki smo jih zamrznili za onkološke bolnike, so bili zamrznjeni leta 2001, prve jajčne celice leta 2003, tkivo jajčnika pa leta 2005.

Zamrzovanje in shranjevanje genetskega materiala

Genetski material zamrzujemo in shranjujemo v skladu z Zakonom o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) in Zakonom o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje. Naše delovanje nadzira Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, ki izvaja nadzorstvene preglede najmanj na dve leti, enkrat letno pa o zamrzovanju genetskega materiala za avtologne potrebe poročamo Slovenija–transplantu in Državni komisiji za OBMP.

Delamo v skladu s strokovnimi stališči, zapisanimi v priročniku Standardni operativni postopki pri oploditvi z biomedicinsko pomočjo (Klinični oddelek za reprodukcijo, 2011, 5. izdaja), kjer so navedene natančne indikacije za shranjevanje genetskega materiala, starostna meja in predvideni protokoli stimulacij. Za razliko od protokola, ki ga uporabljamo za shranjevanje genetskega materiala pri neonkoloških bolnicah, zabeležimo v protokol onkoloških bolnic: vrsto malignoma in stadij, načrtovani način zdravljenja in prognozo ter morebitni učinek obsevanja na maternico. Pred vsakim postopkom se z bolnikom/co pomenimo o predvidenem protokolu, uspešnosti metode in morebitnih zapletih. Če se s postopki strinja, podpiše soglasje za postopek stimulacije in soglasje za zamrzovanje in shranjevanje genetskega materiala. Čeprav shranjujemo genetski material za dobo 5 let in nato po prošnji za podaljšanje še za dobo 5 let, pa zarodke in reproduktivne celice pri onkoloških bolnikih/cah hranimo do končane reproduktivne dobe. Vse postopke mora odobriti Konzilij za postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo Ginekološke klinike v

sodelovanju z lečečim onkologom. Izpolnimo obrazec »Shranjevanje genetskega materiala pri onkoloških bolnicah«, ki je namenjen beleženju bolnic in njihovemu spremljanju pri poteku zdravljenja (glej sliko 1).

Slika 1. Obrazec za shranjevanje genetskega materiala pri onkoloških bolnicah.

Shranjevanje genetskega materiala pri onkoloških bolnicah	
1) Podatki o bolnici (ime, priimek, naslov):	
2) Datum zamrzovanja genetskega materiala:	
3) Starost bolnice ob zamrzitvi genetskega materiala:	
4) Vrsta malignoma	
a) ca dojke	
b) limfom	
c) levkemija	
d) rektosigma,	
e) ščitnica	
f) ca jajčnika (I a)	
g) drugo (opisi)	
5) Predvideno zdravljenje	
a) kirurška kastracija	
b) kemoterapija	
c) radioterapija	
d) presaditev kostnega mozga	
6) Vrsta zamrznjenega materiala	
a) zarodki	
b) jajčne celice	
c) tkivo jajčnika	
7) Zarodki	
a) število pridobljenih jajčnih celic	
b) število oplojenih celic	
c) število zamrznjenih zarodkov	
8) Jajčne celice	
a) število pridobljenih jajčnih celic	
b) število zamrznjenih jajčnih celic	
9) Tkivo jajčnika	
a) zamrznjen cel jajčnik	
b) zamrznjeni koščki skorje jajčnika	
10) Tkivo jajčnika odvzeto ob	
a) kirurški kastraciji	
b) laparoskopska biopsija	
11) Prenos odmrznjenega genetskega materiala	
A. Zarodki	
a) datum prenosa zarodkov	
b) število prenesenih zarodkov	
B. Jajčne celice	
a) datum oploditve odmrznjenih jajčnih celic	
b) število oplojenih jajčnih celic	
c) število prenesenih zarodkov iz odmrznjenih jajčnih celic	
C. Tkivo jajčnika	
a) pridobitev jajčnih celic z gonanjem in vitro	
b) pridobitev zarodkov iz in vitro pridobljenih jajčnih celic	
c) prenos zarodkov iz in vitro pridobljenih jajčnih celic	
d) autotransplantacija jajčnika	
e) heterotransplantacija jajčnika	
12) Uspešnost	
a) ni nosečnosti	
b) porod ob terminu	
c) prezgodnji porod	
d) spontani splav	
e) zunajmaternična nosečnost	

Pomen shranjevanja genetskega materiala

Sodobni diagnostični postopki in načini zdravljenja raka v plodnem obdobju izboljšujejo stopnjo preživetja, ob tem pa lahko negativno vplivajo na plodno sposobnost preživelih. Shranjevanje genetskega materiala pri onkoloških bolnicah in bolnicah pred onkološkim zdravljenjem je pomembno, saj predstavlja potencialen način ohranitve plodnosti. Starševstvo predstavlja, po mnenju preživelih po onkološkem zdravljenju, enega ključnih elementov kakovosti življenja. V angleški raziskavi preživelih, ki nimajo otrok po onkološkem zdravljenju, jih je kar 76 % izrazilo željo po starševstvu. Ženske bi na račun znižanja verjetnosti neplodnosti pristale na manj učinkovito onkološko zdravljenje z nekoliko večjo možnostjo ponovitve bolezni. Ob tem je potrebno pomisliti še na samo psihično oporo, ki jo shranjen genetski material predstavlja onkološkim bolnikom pri boju z boleznijo.

Vzdrževanje in varovanje prostorov za izvajanje dejavnosti

Postopki zamrzovanja genetskega materiala onkoloških bolnic so enaki kot pri drugih indikacijah. Zaradi narave dela mora biti prostor, kjer zamrzujemo in shranjujemo zarodke, spolne celice in tkivo gonad ustrezno fizično varovan z omogočenim

dostopom le pooblaščenim uslužbencem. V prostorih je zagotovljena požarna varnost in pot reševanja zamrznjenih bioloških vzorcev v primeru naravnih nesreč. Prostor je varovan z rešetkami in alarmnim sistemom, ki mora biti v času odsotnosti osebja ves čas vklopljen.

Vsakodnevno je potrebno spremljati nivo tekočega dušika v vsakem kontejnerju s tekočim dušikom in shranjenim biološkim materialom s pomočjo posebnega merilca in ga po potrebi dolivati. Vsako dodajanje tekočega dušika zabeležimo v predpisani obrazec. Prostor ima dotok svežega zraka, kar preprečuje prenizko koncentracijo kisika.

Kontrolirane pogoje v prostorih zagotavljamo s klimatizacijo, kar zagotavlja stalno temperaturo in vlago, ki jo vsakodnevno beležimo. Enkrat letno morajo biti odvzeti brisi vseh delovnih površin in vzorci vode iz CO₂-inkubatorjev za mikrobiološko analizo. Zračni vzorci so analizirani s pomočjo krvnega agarja.

Banka genetskega materiala – naši rezultati

Na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani smo v obdobju od leta 2001 do septembra 2011 pred uvedbo kemo-/radioterapije in pri kirurški odstranitvi jajčnikov zamrznili in shranili genetski material v obliki zarodkov, jajčnih celic in tkiva jajčnika 57 bolnicam (tabela 1).

Tabela 1. Vrsta in število zamrznjenega genetskega materiala pri onkoloških bolnicah.

Vrsta genetskega materiala	Št. bolnic	Št. gamet/tkiva
Zarodki	5	11
Jajčne celice	19	132
Tkivo jajčnika*	33	208
Skupaj	57	351

** vštete so tudi ženske s shranjenim tkivom jajčnika pri prezgodnji menopavzi*

a. Zarodki

Leta 2001 smo zamrznili in shranili zarodke pri prvi onkološki bolnici pred onkološkim zdravljenjem raka dojk, marca 2005 pa je bil pri njej opravljen prvi prenos zarodkov, kateremu sta pri isti bolnici sledila še dva, žal neuspešna. V naslednjih letih smo shranili zarodke še pri štirih bolnicah, v enem primeru v spontanem ciklusu. Do prenosa zarodkov pri teh bolnicah še ni prišlo, ker še niso obravnavane kot ozdravljene oz. sposobne za nosečnost. Skupno smo tako zamrznili in shranili 11 zarodkov.

b. Jajčne celice

Prve jajčne celice zaradi onkološke indikacije smo shranili v maju 2003. Od takrat smo zamrzili in shranili jajčne celice 19 bolnic v 21 poskusih. Najpogostejše indikacije za shranjevanje jajčnih celic so bile: mejno maligni rak ali rak jajčnika začetne stopnje, rak dojk, Hodgkinova bolezen. Skupaj je shranjenih 132 celic (od 1 celice do 22 celic, povprečno 6,9 celic/bolnico). Bolnice so bile stare od 21 do 38 let, povprečno 28,9 let. Do sedaj še nobena izmed preživelih ni prišla po svoje celice. Dve bolnici sta v tem času umrli.

Pri eni bolnici smo shranili jajčne celice in zarodke skupaj.

c. Tkivo jajčnika

Potrebno je poudariti, da sodi zamrzovanje in shranjevanje tkiva jajčnika v raziskovalno dejavnost, s katero smo začeli oktobra 2005 leta. Do sedaj smo zamrzili in shranili tkivo jajčnika pri 33 bolnicah, starih med 13 in 38 let, povprečno 28,2 let. Shranjenih je bilo 208 koščkov tkiva, povprečno 6,3/bolnico. Med indikacijami prevladujejo onkološke (mejno maligni rak jajčnika, rak maternice in materničnega vratu, rak sigme), nekaj pa smo jih shranili zaradi prezgodnje menopavze. Čeprav so indikacije za shranjevanje tkiva jajčnika natančno določene, smo zaradi začetnega raziskovalnega navdušenja in vere v metodo shranjevali tkivo tudi pri histerektomijah zaradi raka telesa ali vratu maternice. V slovenski zakonodaji nadomestna mati ni dovoljena.

Pri dveh bolnicah smo shranili jajčne celice in tkivo jajčnika skupaj.

d. Seme

Z zamrzovanjem semena smo začeli leta 1977. Od leta 1994 z novo organizacijo semenske banke v okviru Androloškega laboratorija vodimo evidenco zamrznjenih vzorcev po indikacijah za zamrznitev semena (seme onkoloških bolnikov, seme moških pred vazektomijo, seme moških pred postopkom OBMP). Od takrat smo zamrzili seme 1632 moških, od tega pri 956 bolnikih pred onkološkim zdravljenjem. Seme 93 preživelih smo nato uporabili za oploditev z biomedicinsko pomočjo. Ponj so prišli v času od 8 do 196 mesecev, v povprečju v 61,5 mesecih.

Zaključek

V petletnem obdobju, med letoma 2003 in 2007, je bilo v Sloveniji zdravljenih 555 bolnic zaradi raka dojke, ščitnice, sigme in danke, levkemije, ne-Hodgkinovega in Hodgkinovega limfoma ter karcinoma dojk v starosti med 15. in 40. leti. Glede na podatke lahko ugotavljamo, da je delež obolelih žensk, ki so oddale svoj genetski material, nižji od skupnega števila obolelih, vendar klub vsemu ohrabrujoč. Eden

izmed razlogov je ta, da so morda to bolnice, ki so že rodile in v trenutku pred zdravljenjem niso imele želje po ohranitvi plodne sposobnosti ali pa shranjevanje ni bilo mogoče zaradi akutnosti onkološkega zdravljenja. Po drugi strani pa obstaja skrb, da so bile bolnice in njihovi zdravniki pred onkološkim zdravljenjem premalo ozaveščeni o načinih ohranjanja plodne sposobnosti.

Na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike predlagamo uvedbo klinične poti, pri kateri bi določili jasno in enostavno pot onkoloških bolnic in uvedli osebo-koordinatorja, ki bi sprejemal in koordiniral novoodkrite onkološke bolnice za čim prejšnjo obravnavo. Morda bi bilo potrebno ustanoviti še »Register plodnosti po onkološkem zdravljenju«, v katerega bi vključili vse onkološke bolnice in bolnike v plodni dobi z namenom ugotavljanja, kako različna onkološka obolenja in različna zdravljenja vplivajo na njihovo plodnost.

Z našimi rezultati pri moških onkoloških bolnikih smo zadovoljni, saj se oddajanje semena izvaja že več desetletij, strokovna in laična javnost je sorazmerno ozaveščena in postopek oddaje semena lažji (v primerjavi z ženskami) in časovno manj obremenjujoč.

Literatura

Ribič-Pucelj M, Virant-Klun I. Zamrzovanje gamet in tkiva jajčnika za ohranitev plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah. Onkologija 2005. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/1_2005_10.pdf.

Skupina za OBMP. Standardni operativni postopki (SOP) pri oploditvi z biomedicinsko pomočjo. Ginekološka klinika Ljubljana; 2011, 5. verzija.

Skupina za OBMP. Standardni operativni postopki (SOP) gojenja, zamrzovanja in shranjevanja zamrznjenih jajčnih celic, zarodkov, tkiv, testisa in matičnih celic v laboratoriju za oploditev z biomedicinsko pomočjo. Ginekološka klinika Ljubljana; 2011, 3. verzija.

Register raka RS. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/dejavnosti/epidemiologija_in_register_raka/registri_raka/register_raka_rs/index.html.

Ohranjanje plodnosti skozi oči bolnikov z rakom

Kristina Modic

V prispevku želim predstaviti poglede, izkušnje, potrebe in pričakovanja bolnikov z rakom na področju ohranjanja plodnosti. Pri pripravi prispevka sem si pomagala z lastnimi izkušnjami in rezultati ankete, ki sem jo opravila med nekdanjimi bolniki z različnimi oblikami rakavih obolenj, trenutno starimi med 25 in 50 let. Rezultati so pokazali zelo enotno sliko – večina, predvsem ženske, so bile pred začetkom onkološkega zdravljenja o možnostih ohranjanja plodnosti slabo ali sploh niso bile obveščene. Na splošno bolnikom niso bile predstavljene možne posledice onkološkega zdravljenja ter možnosti, ki jih prinaša zdravljenje neplodnosti pri onkoloških bolnikih. Večina pričakuje več informacij o tem s strani lečečega onkologa in strokovnjakov za zdravljenje neplodnosti.

Onkolog, bolnik in specialist za zdravljenje neplodnosti skupaj o ohranjanju plodnosti

Bolnik, ki se sooča z diagnozo rak, razmišlja takrat o številnih težkih vprašanjih, povezanih s preživetjem in zdravljenjem, zato največkrat v času odkrivanja in zdravljenja bolezni ohranjanju plodnosti sam ne posveča pozornosti, saj ima pred seboj en in edini cilj – ozdraveti in živeti. Poleg negotovosti, ki jo prinaša diagnoza, in prizadevanj za najboljše zdravljenje, bi moral bolnik ob pomoči svojega lečečega onkologa razmišljati tudi o tem, kaj mu bo prinesla prihodnost, kakšne so možnosti zdravljenja onkološke bolezni ter sočasno, kakšne so možnosti za ohranitev plodne sposobnosti pred ali med agresivnim zdravljenjem, ter kakšne so kasnejše možnosti za starševstvo. Ker o tem bolnik zaradi šoka ob diagnozi in soočanja z boleznijo navadno ni sposoben razmišljati sam, bi se moral o tem z njim pogovoriti onkolog, ki ga zdravi, in ga še pred zdravljenjem napotiti k ustreznemu strokovnjaku za zdravljenje neplodnosti, ki bi ga spremljal med zdravljenjem in po njem.

Po uspešnem zdravljenju raka še zdravljenje neplodnosti

Po uspešno zaključenem onkološkem zdravljenju in rehabilitaciji se navadno zelo kmalu pojavi želja po starševstvu, predvsem pri tistih bolnikih, ki otrok do bolezni še niso imeli. Prav tako o novih družinskih članih razmišljajo tisti, ki jih je bolezen ustavila na sredini načrtovanja družine. Na žalost se kar precej bolnikov z rakom, predvsem bolnic, sooči z začasno ali trajno neplodnostjo, ki jim predstavlja novo, težko življenjsko preizkušnjo, ko je pot do zelenega cilja spet negotova, psihično in

fizično zelo naporna in ponavadi še veliko daljša kot pri zdravljenju raka. Znajdejo se v novi stiski, brez informacij, bolj ali manj prepuščeni lastni iznajdljivosti, ko iščejo informacije na internetu, med soborci – bolniki, sprašujejo zdravnike onkologe, od katerih pa navadno žal ne dobijo dovolj informacij. Zato se ponovno soočajo z veliko stisko, žalostjo, včasih celo jezo, občutkom manjvrednosti in se sprašujejo o krivici življenja.

Ženske bolnice naj bodo pred zdravljenjem informirane o možnostih ohranjanja plodnosti ter možnostih za starševstvo v primeru neplodnosti

Pri ženskah je postopek za ohranitev plodnosti pred začetkom onkološkega zdravljenja veliko bolj zapleten kot pri moških in zahteva nekaj dodatnega časa. Navadno ženske spolnih celic pred začetkom zdravljenja ne shranijo, ker o tej možnosti niti niso obveščene. Večina zdravnikov, ki zdravijo rakave bolezni, poudarja, da ima čim hitrejša in tako pravočasno onkološko zdravljenje prednost pred vprašanjem ohranjanja plodnosti. Tudi bolnice razmišljajo podobno, ko se soočajo z diagnozo rak, saj v tistih trenutkih ne razmišljajo o kasnejšem starševstvu, temveč le o lastnem preživetju. Pomembno je, da bi bile bolnice kljub temu, da morda ni vedno časa za shranitev spolnih celic, že ob začetku onkološkega zdravljenja seznanjene o možnostih ohranjanja plodnosti, o vplivu onkološkega zdravljenja na plodnost in o možnostih materinstva po zaključenem zdravljenju. Zato je nujno, da se ženska pred začetkom zdravljenja pogovori s svojim onkologom, kako bo zdravljenje vplivalo na njeno plodnost in kakšne so možnosti za ohranitev ali povrnitev plodnosti po končanem zdravljenju. Onkolog verjetno vseh informacij ne more zagotoviti, zato naj žensko napoti na posvet k specialistu za zdravljenje neplodnosti, kjer bo dobila vse potrebne informacije, ki jo bodo pomirile, da se bo mirno in motivirano podala v zdravljenje raka, z mislijo, da ima po ozdravljenju še vedno možnosti za materinstvo.

Moški bolniki naj se ob zamrznitvi spolnih celic posvetujejo s specialistom andrologom

Moški imajo nekaj več sreče, saj je shranitev spolnih celic enostavna in ne zahteva dodatnega časa. Na žalost pa tudi oni čutijo pomanjkanje informacij na področju ohranjanja plodnosti. Pogosto tožijo o brezosebni obravnavi, saj je vse, kar naredijo, oddaja semena, do posveta s strokovnjakom andrologom navadno ne pridejo. Večina tudi ni seznanjena, da shranjevanje spolnih celic pri onkoloških bolnicah in bolnikih ni časovno omejeno na 5 let in se sprašujejo, kaj se bo zgodilo po 5 letih, ko poteče rok shranitve, saj se jih veliko v tem času navadno še ne odloči za načrtovanje družine. Bojijo se, da se bodo spolne celice po preteku 5 let uničile. Tudi v njihovem primeru bi bil ob oddaji semena v zamrznitev nujen posvet s specialistom

andrologom, ki bi jim pojasnil vse pogoje zamrzovanja spolnih celic in možnosti morebitnega kasnejšega zdravljenja moške neplodnosti.

Področje ohranjanja plodnosti naj bo obvezen del celostne obravnave bolnika z rakom, ki je v rodni dobi

Nekdanji bolniki z rakom, tako tisti, ki jim je uspelo ohraniti lastne spolne celice, kot tisti, ki se zdravijo zaradi neplodosti, ki jo je povzročilo onkološko zdravljenje, pričakujejo, da bo področje ohranjanja plodnosti čim prej del celostne obravnave bolnika z rakom. Prepričani so, da je področje preveč zapostavljeno, a za mladega bolnika z rakom izredno pomembno. Želijo vse potrebne informacije od lečечеega onkologa pred začetkom zdravljenja in po potrebi tudi napotitev na posvet k specialistu za zdravljenje neplodnosti onkoloških bolnikov. V veliko pomoč bodo bolnikom tudi kratke informativne publikacije v čakalnicah in ordinacijah, kjer se zdravijo bolniki z rakom, ter čim več pomembnih informacij o tem na slovenskih internetnih straneh zdravstvenih ustanov in drugih strokovnih internetnih portalih.

Dobro obveščen bolnik lažje sodeluje pri zdravljenju, je pozitivno naranan in kljub težki diagnozi upa in zaupa v svojo prihodnost, ki mu bo ponudila tudi možnost za starševstvo.