

# Zalecenia Grupy Roboczej ds. Zachowania Płodności u Chorych Onkologicznych i Chorych Hematologicznych oraz Innych Chorych Leczonych Terapiami Gonadotoksycznymi „ONCOFERTILITY” (GROF) Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

Dr hab. n. med. Robert Jach<sup>1</sup>, Dr n. med. Wojciech Pabian<sup>1</sup>, Prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński<sup>2</sup>, Prof. dr hab. n. med. Jacek Szamatowicz<sup>3</sup>, Dr n. med. Tomasz Zbroch<sup>4</sup>, Dr hab. n. med. Paweł Knapp<sup>3</sup>, Prof. dr hab. n. med. Robert Smolarczyk<sup>5</sup>, Dr n. med. Wojciech Kolawa<sup>6</sup>, Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar<sup>7</sup>, Prof. dr hab. n. med. Rafał Kurzawa<sup>8</sup>, Dr n. med. Daria Zawirska<sup>1</sup>, Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski<sup>9</sup>, Prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowski<sup>5</sup>, Prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth<sup>10</sup>, Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś<sup>11</sup>, Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki<sup>1</sup>, Dr n. med. Katarzyna Koziol<sup>12</sup>, Lek. med. Kamil Zalewski<sup>13</sup>, Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha<sup>14</sup>, Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Hałaburda<sup>14</sup>, Dr n. med. Paweł Radwan<sup>15</sup>, Dr n. med. Marcin Jacek Jabłoński<sup>16</sup>, Lek. med. Anna Horbaczewska<sup>1</sup>, Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Łukaszyk<sup>17</sup>, Dr hab. n. med. Piotr Laudański<sup>3</sup>

1. Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Mikołaja Kopernika 36, 31-501 Kraków
2. Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polna 33, 60-811 Poznań
3. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok
4. Artemida Centrum ginekologii, endokrynologii i medycyny rozrodu, Włokiennicza 9B/U, 15-001 Białystok
5. Szpital Kliniczny im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie, Karowa 2, 00-315 Warszawa
6. Szpital Miejski Specjalistyczny im. G. Narutowicza w Krakowie, ul. Prądnicza 35-37, Kraków
7. Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, Warszawa
8. SPZOZ MSWiA w Szczecinie, ul. Jagiellońska 44, Szczecin
9. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej – Curie, ul. Roentgena 5, Warszawa
10. Ośrodek Onkohematologii w Łodzi, ul. Pabianicka 62, Łódź
11. Uniwersytet Medyczny w Warszawie, ul. Żwirki i Wigury 61, Warszawa
12. Przychodnia Lekarska „nOvum”, ul. Bociania 13, Warszawa
13. Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, Kielce
14. Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, Warszawa
15. Klinika Leczenia Niepłodności GAMETA, ul. Rudzka 3, Rzgów
16. Akademia Ignatianum w Krakowie, ul. Mikołaja Kopernika 26, Kraków
17. „INVICTA” Klinika Leczenia Niepłodności, ul. Rajska 3, Gdańsk



# 1. WSTĘP

## 1.1 Sytuacja epidemiologiczna

Choroby nowotworowe stanowią poważny problem w aspekcie zdrowia publicznego. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe wzrosła w Polsce ponad dwukrotnie w ciągu ostatnich trzydziestu lat, wynosząc w 2010r. 140,5 tys. nowych przypadków. Wśród kobiet najczęściej odnotowywano zachorowania na raka piersi (ponad 20% wszystkich nowotworów w tej grupie), nowotwory jelita grubego (10%) oraz raka płuca (9%). Kolejne miejsca zajmowały nowotwory trzonu macicy, jajnika, szyjki macicy, nerki oraz żołądka. Wśród mężczyzn największa zapadalność dotyczyła raka płuca (20% zachorowań na nowotwory w tej grupie), raka gruczołu krokowego (13%), raka jelita grubego (12%) oraz pęcherza moczowego (7%).

Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem w obu grupach. 70% zachorowań wśród mężczyzn i 60% wśród kobiet występuje po 60. roku życia. Różne są jednak trendy w zachorowalności na nowotwory złośliwe. Wśród osób w wieku 20-44 lat, zachorowalność jest prawie dwukrotnie wyższa w grupie kobiet<sup>(1)</sup>.

## 1.2 Przedziały wiekowe a typy nowotworów.

W różnych przedziałach wiekowych dominują inne typy nowotworów. Pomimo dokonanego w ostatnich latach ogromnego postępu w leczeniu, poważnym problemem pozostają wciąż choroby nowotworowe u dzieci. W tej grupie najczęstsze są przypadki nowotworów CSN, białaczek oraz guzów z komórek zarodkowych. W Polsce w 2011r. odnotowano w sumie ponad 1000 zachorowań. Wśród młodych dorosłych, tj. osób w wieku 25-44 lat, w grupie kobiet najczęściej odnotowuje się przypadki raka piersi (45% nowotworów złośliwych), czerniaka złośliwego (9%) oraz raka szyjki macicy (8%), zaś w grupie mężczyzn raka jąder (14%), czerniaka złośliwego (11%) oraz raka jelita grubego (10%). W grupie wiekowej 50-74 lat, największa zapadalność dotyczy raka piersi (34%), raka płuca (13%) oraz raka jelita grubego (1%) u kobiet, zaś u mężczyzn raka gruczołu krokowego (28%) oraz raka płuca i jelita grubego (po 14%)<sup>(2)</sup>.

## 1.3 Oncofertility - wprowadzenie.

W ostatnich latach poczyniono znaczne postępy w wykrywaniu i leczeniu chorób nowotworowych, a co za tym idzie – poprawiła się przeżywalność pacjentów. W związku ze zwiększeniem długości życia, coraz poważniejszym problemem stają się efekty uboczne terapii przeciwnowotworowych<sup>(3)</sup>. Wśród młodych pacjentów na czele listy zgłaszanych problemów znajduje się utrata płodności. W przeciwieństwie do innych, późnych efektów ubocznych (jak np. pogorszenie funkcji wątroby czy nerek), niepłodność niesie za sobą biologiczne i psychiczne konsekwencje niedające się ściśle określić ani zmierzyć<sup>(4)</sup>. Tym pacjentom naprzeciw wychodzi oncofertility, nowa gałąź medycyny łącząca onkologię z medycyną rozrodu, oferująca możliwość zachowania płodności pacjentom poddawanym terapii przeciwnowotworowej. Oncofertility, decyzją American Medical Association, została w Stanach Zjednoczonych uznana w 2015r. za odrębną specjalizację medyczną.

Kwestia zachowania płodności u pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej to obszar działań nie tylko ginekologów ale także onkologów, hematologów, urologów, pediatrów oraz internistów. Należy pamiętać, że leczenie mogące upośledzać potencjał rozrodczy jest stosowane także w terapii chorób tkanki łącznej czy chorób nerek. Wspólne działanie lekarzy różnych specjalności i właściwe informowanie pacjentów o dostępnych opcjach terapeutycznych są warunkiem powodzenia terapii zachowującej płodność.

Wychodząc naprzeciw potrzebom pacjentów onkologicznych na świecie, powstają sieci i konsorcja skupiające ośrodki akademickie i szpitale zajmujące się oncofertility. Ich zadaniem jest otaczanie opieką pacjentów onkologicznych pragnących zachować możliwość posiadania potomstwa, tworzenie wytycznych postępowania dla lekarzy, opracowywanie i udoskonalanie metod zachowywania płodności, publikowanie osiągniętych rezultatów a także organizowanie konferencji i zjazdów edukacyjnych dotyczących oncofertility.

Pierwszym tego typu konsorcjum na świecie jest Oncofertility Consortium, działające przy Northwestern University w Chicago pod kierownictwem prof. Theresy K. Woodruff. Obecnie zrzesza ono ponad 50 ośrodków z całego świata, w tym ośrodki z Polski<sup>(5)</sup>.

W Europie największa sieć ośrodków oncofertility to działające od 2006 roku w Niemczech, stowarzyszenie FertiPROTEKT, skupiające ponad 100 ośrodków z krajów niemieckojęzycznych<sup>(6)</sup>.

Działające od 2015r. przy Polskim Towarzystwie Ginekologii Onkologicznej, Oncofertility Polska zrzesza ośrodki zajmujące się zabezpieczeniem płodności u pacjentów onkologicznych. Aktualna lista ośrodków jest dostępna na stronie <http://oncofertility.pl/osrodki/><sup>(7)</sup>.

## 2. ZALECENIA GROF 2016 DOTYCZĄCE ZACHOWYWANIA PŁODNOŚCI U PACJENTÓW CHORYCH NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

W każdym przypadku należy zadać pytanie, czy pacjent chory na nowotwór złośliwy jest zainteresowany zachowaniem płodności? Pacjenci chorzy na nowotwory złośliwe są zazwyczaj zainteresowani przedyskutowaniem opcji zachowania płodności<sup>(8)</sup>. Opiekujący się nimi lekarze, bądź inni przedstawiciele zawodów medycznych, powinni poinformować o możliwości utraty płodności jak najwcześniej, przed rozpoczęciem leczenia oraz o możliwych opcjach zachowania płodności. Pacjenci wyrażający chęć zachowania płodności powinni zostać jak najszybciej skierowani do odpowiednich specjalistów.

Zachowanie płodności jest zazwyczaj możliwe, niemniej aby zachować pełen wachlarz możliwości, dostępne metody powinny zostać przedyskutowane jak najwcześniej, przed rozpoczęciem leczenia. Taka rozmowa może w efekcie zmniejszyć stres psychiczny i zwiększyć jakość życia.

Rozmowa powinna zostać odnotowana w dokumentacji pacjenta.

### 2.1 Najważniejsze założenia oncofertility<sup>(9)</sup>

- W przypadku każdego pacjenta należy ocenić, czy planowana terapia może stanowić zagrożenie dla jego potencjału reprodukcyjnego.
- Należy odpowiedzieć na podstawowe pytanie - czy zachowanie płodności może wpłynąć na powodzenie leczenia choroby podstawowej.
- W przypadku istnienia zagrożenia płodności, należy przedyskutować z pacjentem temat potencjalnie gonadotoksycznego wpływu planowanego leczenia oraz udzielić mu informacji na temat możliwych procedur zachowania płodności. W przypadku dzieci i osób niepełnoletnich rozmowę dotyczącą płodności należy przeprowadzić z ich rodzicami lub opiekunami prawnymi. Rozmowa taka powinna być przeprowadzona jak najwcześniej, najlepiej na wizycie na której pacjent jest informowany o postawionym rozpoznaniu onkologicznym.
- Pacjentów wyrażających chęć zachowania płodności (oraz tych niezdecydowanych) należy skierować, w uzgodnieniu z koordynatorem, do specjalistów od rozrodczości.
- Przeprowadzone rozmowy dot. zachowania płodności oraz podjętej przez pacjenta decyzji, należy załączyć do dokumentacji medycznej przed rozpoczęciem terapii gonadotoksycznej.
- Należy poinformować pacjenta, że proponowane terapie zwiększają szanse na płodność po zakończeniu leczenia onkologicznego, ale nie dają gwarancji posiadania potomstwa.
- Jeśli pacjent wyraża znaczną obawę związaną z potencjalną utratą płodności należy skierować go do psychologa.
- W przypadku zgody pacjenta i przy braku przeciwwskazań, stosuje się metody zachowania płodności jak najwcześniej, przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego/hematologicznego.
- Warto rozmawiać z pacjentami na temat udziału w badaniach klinicznych i zgody na zamieszczenie danych w rejestrach chorych.

### 2.2 Zachowanie płodności u mężczyzn

U mężczyzn, jedyną rekomendowaną metodą zachowywania płodności o udowodnionej skuteczności jest mrożenie nasienia. Pozostałe metody, takie jak terapia hormonalna czy mrożenie tkanki jądra są uznane za eksperymentalne i nie mają udowodnionej skuteczności w zachowywaniu płodności<sup>(10-17)</sup>. Przed rozpoczęciem leczenia, należy poinformować pacjenta o potencjalnie wyższym ryzyku uszkodzeń genetycznych w nasieniu pobranym w trakcie lub po zakończeniu leczenia chemioterapią. Zalecenia dotyczące postępowania przed rozpoczęciem chemioterapii mają zastosowanie również przed radioterapią w nasieniaku jądra w I i IIA stopniu zaawansowania.

## Opcje zachowania płodności

- **Mrożenie nasienia:** jest to metoda efektywna i powinna zostać przedyskutowana z pacjentem w wieku reprodukcyjnym przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego. Zaleca się pobranie nasienia przed rozpoczęciem chemioterapii, gdyż jakość próbki oraz integralność DNA nasienia mogą zostać uszkodzone po pojedynczym kursie chemioterapii. Jakość oraz ilość nasienia mogą być obniżone już przed rozpoczęciem chemioterapii, może także istnieć konieczność szybkiego wdrożenia leczenia, zatem czas na uzyskanie satysfakcjonujących parametrów nasienia może być niewystarczający. Nie powinno to jednak być przyczyną odstąpienia od zamrożenia próbki nasienia. Metoda ICSI umożliwia wykorzystanie w przyszłości nawet niewielkiej ilości nasienia, zatem w tych przypadkach płodność wciąż może być zachowana.
- **Gonadoprotekcja hormonalna:** terapia hormonalna nie jest skuteczna u mężczyzn jako metoda zachowania płodności. Nie jest zalecana.
- **Mrożenie tkanki jądra i jej późniejsza replantacja:** mogą być wykonywane jedynie w ramach badania klinicznego lub w zatwierdzonych protokołach eksperymentalnych.

## Zachowanie płodności u kobiet

Wybór odpowiedniej metody powinien zależeć od wieku, diagnozy, rodzaju planowanego leczenia, obecności partnera i woli pacjentki. Niektóre procedury mogą opóźnić proces włączenia leczenia, stąd podkreśla się rolę jak najwcześniejszego zgłoszenia pacjentki do specjalisty zajmującego się zachowywaniem płodności. Rekomendowaną metodą zachowywania płodności u kobiet jest mrożenie zarodków oraz oocytów. W przypadku planowanego leczenia radioterapią, należy przedyskutować z pacjentką możliwość transpozycji jajników (ooforoeksji).

Przy wczesnych stadiach nowotworów ginekologicznych, w porozumieniu z lekarzem prowadzącym, można rozważyć możliwości operacji oszczędzającej płodność.

Metodą zachowania płodności (eksperymentalną o udowodnionej skuteczności), nie wymagającą dojrzałości płciowej ani odroczenia planowanego leczenia onkologicznego, jest mrożenie tkanki jajnika na potrzeby późniejszej replantacji.

W rozmowie z pacjentką należy zaznaczyć, że powrót miesiączki nie jest jednoznaczny z powrotem płodności.

W przypadku regularnych cykli miesięczkowych pacjentka powinna być poinformowana o istniejącym ryzyku wystąpienia przedwczesnej menopauzy.

## Opcje zachowania płodności

- **Mrożenie zarodków:** jest to uznana metoda zachowywania płodności, stosowana powszechnie przy przechowywaniu dodatkowych zarodków po procedurze IVF. Najlepiej rozpocząć stymulację u kobiety w ciągu 3 dni od rozpoczęcia cyklu. Badania pokazują jednak że jej rozpoczęcie w dowolnym momencie również może zakończyć się sukcesem<sup>(18)</sup>. Nowe leki stosowane w stymulacji, jak letrozol czy tamoksifen, mogą być równie skuteczne jak tradycyjne środki, a stanowią mniejsze ryzyko dla kobiet z rakami hormonowrażliwymi<sup>(19-23)</sup>. Inhibitory aromatazy są używane w leczeniu adjuwantowym hormonododatnich raków piersi, mogą również działać jako leki stymulujące jajnik pomimo obniżania poziomu estrogenów. W połączeniu z tradycyjnymi lekami, letrozol wzmacnia stymulację jajników, utrzymując równocześnie poziom estrogenów bliski fizjologicznego. Krótkoterminowa obserwacja nie wykazała wpływu na czas przeżycia bez nawrotu raka.
- **Mrożenie niepłodzonych oocytów:** jest to możliwość polecana szczególnie pacjentkom nieposiadającym partnera, nie wyrażającym chęci korzystania z nasienia dawcy lub posiadającym religijne lub światopoglądowe obiekcje względem mrożenia zarodków. Mrożenie oocytów powinno być wykonane w ośrodku mającym odpowiednie doświadczenie. Od października 2012 procedura ta nie jest już uważana przez Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu (ASRM) za eksperymentalną<sup>(24-27)</sup>. Obecnie możliwe jest pobranie oocytów celem zamrożenia lub wykonania procedury IVF i następnie zamrożenia zarodka w schemacie niezależnym od dnia cyklu miesięczkowego. Wyniki reprodukcyjne osiągnięte przy mrożeniu oocytów, zwłaszcza u młodych pacjentek, są podobne jak w przypadku nie mrożonych oocytów.
- **Transpozycja jajników:** może zostać zaproponowana, gdy planowanym leczeniem jest radioterapia. Jednakże, z uwagi na rozproszenie promieniowania, jajniki nie zawsze są wówczas chronione i pacjentki muszą być świadome, że metoda ta nie zawsze jest skuteczna. Z uwagi na ryzyko przemieszczenia jajników, procedura ta powinna być stosowana w najmniejszym możliwym odstępnie czasowym od planowanego naświetlania.

- **Operacja zachowawcza:** w przypadku wczesnych postaci raka szyjki macicy zaleca się, aby radykalna trachelektomia była postępowaniem ograniczonym do stopni IA2 i IB i średnicy guza <2cm w inwazją podścieliskową <10mm. W leczeniu innych ginekologicznych nowotworów złośliwych, postępowanie mające na celu zachować płodność generalnie skoncentrowane jest na wykonaniu mniej radykalnej operacji z zamiarem zachowania narządów rozrodczych w jak największym stopniu. U młodych kobiet, które chcą zachować płodność, w przypadku zmiany ograniczonej do jednego jajnika, bez nacieku torebki i zrostów wewnątrztrzewnowych, można pozostawić macicę i drugi jajnik.
- **Hamowanie funkcji jajników (supresja jajników):** istnieją dane, że wykorzystanie analogów GnRH podczas chemioterapii jest skuteczną strategią zachowania funkcji jajników i płodności, szczególnie u pacjentek z rakiem piersi. Jednak dotychczasowe badania prezentują sprzeczne wnioski<sup>(28,29)</sup>. Obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania supresji jajników u chorych z innym rozpoznaniem, niż potrójnie ujemny rak piersi. W przypadku potrójnie ujemnego raka piersi takie postępowanie może być rozważane jedynie w przypadku braku możliwości zastosowania innej opcji zachowania płodności o udowodnionym działaniu<sup>(30)</sup>.
- **Mrożenie i transplantacja tkanki jajnika:** wciąż jest uznawane za metodę eksperymentalną, ale doniesienia naukowe wskazują na możliwość uzyskania ciąży u 25% pacjentek poddanych tej procedurze. Metoda ta nie wymaga stymulowania jajników ani dojrzałości płciowej i często może być jedyną metodą możliwą do zastosowania u dziewczynek. Tkankę jajnikową, pobieraną laparoskopowo, po rozmnożeniu przeszczepia się ortotopowo (do miednicy mniejszej) lub heterotopowo (tkanka podskórna). W przypadku przeszczepów do miednicy mniejszej, powrót jajnikowej produkcji estrogenów jest zauważalny w surowicy krwi po ok. 3-6 miesiącach, a połowa uzyskanych tą metodą ciąży powstała w cyklach naturalnych, bez konieczności procedury zapłodnienia in vitro.

Pomimo iż metoda ta jest coraz częściej stosowana i doniesienia o jej efektywności są zachęcające oraz udokumentowane licznymi ciążami (40 ciąż – stan na styczeń 2016) uzyskanymi po przeszczepieniu wcześniej zamrożonej tkanki, jest ona nadal uznawana za metodę eksperymentalną i powinna być stosowana jedynie w centrach mających odpowiednie doświadczenie, z zastosowaniem protokołów zaaprobowanych przez Komisję Bioetyczną, uwzględniających follow-up w przypadku nawrotu raka. W przypadku nowotworów hematologicznych istnieje teoretyczne ryzyko związane z możliwością ponownego wszczepienia komórek rakowych w zamrożonym fragmencie jajnika (zależne od rodzaju i zaawansowania raka), niemniej do tej pory nie odnotowano takiego przypadku<sup>(31-40)</sup>.

## INNE WAŻNE ASPEKTY

W przypadku raków estrogenozależnych istnieje prawdopodobieństwo, że podejmowane interwencje (jak np. stymulacja jajników) i/lub ciąża mogą zwiększyć ryzyko nawrotu raka. Utworzono protokoły, wykorzystujące naturalny cykl, lub stymulację inhibitorami aromatazy lub tamoksifenem (czasem w kombinacji z gonadotropinami), może ograniczyć to ryzyko. Przeprowadzone dotychczas badania nie wskazują na zwiększone ryzyko nawrotu raka w wyniku ciąży<sup>(22)</sup>.

## Mutacja BRCA

Inną ważną kwestią w zachowaniu płodności u kobiet jest Mutacja BRCA.

Wykazano, że nosicielki mutacji BRCA mają wyjściowo obniżoną rezerwę jajnikową. Mogą więc być bardziej podatne na wpływ chemioterapii na płodność<sup>(41)</sup>. Supresja czynności jajników (np. hormonalną antykoncepcją) u nosicielek mutacji genów BRCA zmniejsza ryzyko raka jajnika i nie wydaje się podnosić ryzyka raka piersi (szczególnie po 30. roku życia). Pacjentki te mogą odnieść korzyść z mrożenia zarodków – można bowiem wykonać przedimplantacyjne badania pod kątem obecności mutacji. Mrożenie oocytów w kontekście przyszłych redukujących ryzyko zabiegów usunięcia przydatków warto rozważyć nawet w młodym wieku, przed podjęciem decyzji macierzyńskich.

U pacjentek z mutacją BRCA postępowanie powinno być dobierane indywidualnie.

## Zachowanie płodności u dzieci

Możliwości wyboru procedur zachowania płodności są ograniczone dojrzałością rozrodczą dzieci. W przypadku pacjentów w wieku popokwitaniowym, po wyrażeniu zgody przez pacjenta, oraz jego rodziców lub opiekunów należy zastosować uznane metody zachowywania płodności takie jak mrożenie nasienia lub oocytów.

Należy poinformować pacjenta o dodatkowych metodach zachowywania płodności dostępnych dla dzieci (np. mrożenie tkanki jajnikowej u dziewczynek przed okresem pokwitania) oraz o możliwości udziału w badaniach klinicznych, jeśli taka istnieje. Istnieją doniesienia o pobieraniu i mrożeniu tkanki jajnika nawet u dzieci w wieku 1 roku i młodszych, nie ma natomiast danych dot. ciąży w tych przypadkach<sup>(42,43)</sup>.

Postępowanie u dzieci wciąż ma charakter eksperymentalny. Nie utworzono dedykowanych algorytmów.

### 2.5 Leki p/nowotworowe a utrata płodności

W leczeniu nowotworów systematycznie czynione są postępy, stąd trudno jednoznacznie oszacować ryzyko stosowania poszczególnych substancji na utratę płodności. Wyjątek stanowi bewacizumab, po którym odnotowano niewydolność jajników u 34% stosujących go kobiet w porównaniu z 2% kobiet otrzymujących leczenie bez bewacizumabu<sup>(44)</sup>.

Gonadotoksyczność zależy od wieku kobiety, protokołu chemioterapii i wyjściowej rezerwy jajnikowej pacjentki. Gonadotoksyczność poszczególnych chemioterapeutyków jest bardzo różnorodna. Chemioterapeutyki z dużym ryzykiem uszkodzenia gonad to przede wszystkim leki alkilujące. Do leków o średnim ryzyku zaliczamy pochodne platyny i antybiotyki antracyklinowe, natomiast małe ryzyko uszkodzenia gonad wykazują alkaloidy roślinne i antymetabolity. Należy pamiętać, że niektóre chemioterapeutyki o wysokim potencjale gonadotoksyczności (np.: cyklofosamid) są często używane w terapiach chorób nieonkologicznych, takich jak toczeń układowy lub ziarniniak Wegenera.

Pacjentki nieonkologiczne poddawane takiej terapii powinny być uprzedzone o 30-60% ryzyku wystąpienia przedwczesnej niewydolności jajników. Im również należy przedstawić opcje zachowania płodności.

## 3. CHOROZY NA NOWOTWORY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I CHŁONNEGO, W TYM PODDAWANI PRZESZCZEPIENIU KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Ogólne zasady postępowania u chorych poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation), jako konsolidacji leczenia pierwszej linii lub jako leczenie ratunkowe u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego (białaczki) lub chłonnego (chłoniaki), nie różnią się od stosowanych u chorych na nowotwory narządów litych. Chemioterapia stosowana u tych chorych upośledza płodność i szanse na późniejsze posiadanie potomstwa w stopniu zależnym od rozpoznania podstawowej choroby nowotworowej, co bezpośrednio uzależnione jest od rodzaju stosowanego leczenia, kumulacyjnych dawek leków gonadotoksycznych oraz ewentualnego stosowania promieniowania jonizującego.

W przypadku większości nowotworów hematologicznych u młodych pacjentów, postępowanie zmierzające do zachowania płodności, takie jak mrożenie nasienia, a zwłaszcza oocytów lub zarodków, często jest niemożliwe. Wynika to z bezpośredniego zagrożenia życia związanego z dynamiką choroby podstawowej oraz towarzyszących zaburzeń krzepnięcia, co wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia cytoredukcyjnego. Dotyczy to przede wszystkim chorych na ostre białaczki oraz agresywne chłoniaki. W takich sytuacjach jest szczególnie istotne, aby pacjent otrzymał pełną informację na temat ryzyka niepłodności, ograniczonych możliwości jej przeciwdziałania oraz w sposób uświadomiony wyraził zgodę na leczenie.

Planując ewentualną krioprezerwację nasienia u mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów hematologicznych, należy wziąć pod uwagę fakt, że obniżona jakość i liczba plemników przed leczeniem, w tym azoospermia występują istotnie częściej niż w populacji kontrolnej<sup>(45)</sup>. Po leczeniu, w zależności od rozpoznania i schematu chemioterapii, azoospermia stwierdza się u od 11 - 77% chorych<sup>(46)</sup>. Aktualne dane dotyczące kobiet wskazują, że standardowe schematy chemioterapii stosowane w pierwszej linii leczenia ostrych białaczek oraz chłoniaków agresywnych skutkują amenorrheą u mniej niż 20% pacjentek w wieku poniżej 35 lat<sup>(47)</sup>. Jednak w wielu przypadkach chore wymagają terapii drugiej linii oraz HSCT z powodu nawrotu choroby nowotworowej. W konsekwencji ryzyko niepłodności wzrasta nawet do 100% zależnie od rodzaju leczenia i typu transplantacji.

Przed planowaną HSCT stosuje się schematy przygotowawcze o różnej intensywności, wywierające zróżnicowany wpływ na płodność. Wykazano, że postępowanie niemieloablacyjne (RIC, reduced intensity conditioning) prowadzi do niewydolności jajników u 15%, podczas gdy postępowanie mieloablacyjne (MAC, myeloablative conditioning) u ponad 85% kobiet w wieku poniżej 40 lat poddawanych allogenicznym HSCT<sup>(48)</sup>. W przypadku autologicznych HSCT (auto-HSCT), po najczęściej stosowanym schemacie chemioterapii BEAM,

spontaniczny powrót miesiączki obserwowany jest u niemal 70% pacjentek<sup>(49)</sup>. Dodatkowym czynnikiem uniemożliwiającym zajście w ciążę kobietom, nawet z zachowaną funkcją jajników po allogenicznym HSCT (allo-HSCT), jest choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, graft versus host disease). Powoduje ona nieodwracalne zmiany w błonie śluzowej narządu rodnego, które nie pozwalają na zagnieżdżenie zarodka<sup>(50)</sup>. U mężczyzn produkcja plemników po przygotowaniu do allo-HSCT typu RIC może zostać trwale zahamowana. Dotyczy to szczególnie schematów z napromienianiem całego ciała (TBI, total body irradiation). W tym przypadku już zastosowanie niskiej dawki 200 cGy niesie ze sobą 50% ryzyko niepłodności<sup>(51)</sup>. U części pacjentów jednak spontaniczną regenerację spermatogenezy obserwuje się po kilkunastu miesiącach od zakończenia leczenia. Schematy chemioterapii poprzedzające allo-HSCT typu MAC prowadzą do niepłodności u niemal wszystkich mężczyzn, ponieważ opierają się na stosowaniu leków alkilujących lub TBI w wysokich dawkach.

## 4. WSPÓŁPRACA INTERDYSCYPLINARNA W PROCESIE ZACHOWANIA PŁODNOŚCI U CHORYCH ONKOLOGICZNYCH

Wszyscy lekarze pracujący z chorymi na nowotwory, powinni być przygotowani do rozmowy na temat wpływu leczenia onkologicznego na potencjał reprodukcyjny i możliwą utratę płodności. **Taka rozmowa powinna być przeprowadzona jak najszybciej po postawieniu diagnozy, a przed utworzeniem planu leczenia.**

Pacjenci zainteresowani zachowaniem płodności oraz niezdecydowani powinni jak najszybciej zostać skonsultowani przez odpowiedniego specjalistę oraz, jeśli lekarz prowadzący/koordynator uzna że jest taka potrzeba, przez psychologa.

Należy omówić z pacjentem udział w badaniach klinicznych i rejestracji w bazach danych, aby ocenić bezpieczeństwo i efektywność stosowanych interwencji.

### Grupy zaangażowane w proces oncofertility

W zależności od rodzaju nowotworu, etapu jego leczenia oraz po podjęciu przez pacjenta decyzji o chęci posiadania potomstwa po zakończonym leczeniu, opiekę nad pacjentem sprawują lekarze różnych specjalności. Skuteczność całego procesu jest zależna od interdyscyplinarnej współpracy:

- onkologa klinicznego, hematologa lub onko-hematologa dziecięcego
- chirurga onkologicznego
- radioterapeuty
- ginekologa lub urologa
- specjalisty od rozrodczości

Nie należy zapominać o wartości zaangażowania w proces oncofertility pielęgniarek, psychologów i innych pracowników medycznych pracujących z chorymi na nowotwory.

Kluczową rolę w systemie opieki nad pacjentem odgrywa koordynator, będący pośrednikiem pomiędzy pacjentką a poszczególnymi specjalistami oraz czuwający nad sprawnym i szybkim przeprowadzeniem pacjentki przez wszystkie etapy oncofertility. Analogiczny system powinien dotyczyć pacjentów z chorobami reumatologicznymi, u których zastosowana terapia może doprowadzić do utraty płodności. Lekarze reumatolodzy, podobnie jak onkolodzy czy hematolodzy, powinni po rozmowie z pacjentem skierować go do najbliższego koordynatora oncofertility.

## 5. ZALECENIA DOTYCZĄCE KOMUNIKACJI POMIĘDZY PACJENTEM, A PERSONELEM MEDYCZNYM

### ZASADY OGÓLNE

Naczelną zasadą przy podejmowaniu decyzji dotyczących zachowania zdolności rozrodczych u osób przed leczeniem, które może upośledzać płodność jest - dobro pacjenta. W przypadku wątpliwości, leczenie onkologiczne ma pierwszeństwo przed postępowaniem mającym na celu zachowanie płodności. Dla lekarzy zajmujących się leczeniem niepłodności pacjent przed terapią onkologiczną ma znaczenie priorytetowe.



W naszym postępowaniu powinniśmy kierować się zasadą, że co prawda nie wszyscy pacjenci zdecydują się na procedury mające zachować ich płodność, ale wszyscy powinni wiedzieć, że mają taką możliwość.

**Zaleca się aby Koordynator bezzwłocznie ustalił telefonicznie wizytę w placówce, która ma przeprowadzić ustaloną procedurę.**

Dodatkowo należy:

- poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwości wystąpienia niewydolności jajników, oraz z tym związanych objawów menopauzalnych.
- podać strony internetowe z informacjami na temat możliwości zachowania płodności po terapii onkologicznej
- podać informacje o stowarzyszeniach i grupach wsparcia pacjentów po terapii onkologicznej

## **6. KONSULTACJA PSYCHOLOGICZNA W RAMACH PROCEDURY ZABEZPIECZENIA PŁODNOŚCI OSÓB Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ (ONCOFERTILITY)**

Utrzymanie płodności jest istotnym problemem psychologicznym dla młodych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy uznają jej rolę w kształtowaniu swojej jakości życia, utrzymaniu równowagi emocjonalnej i osiągnięciu w okresie po leczeniu onkologicznym optymalnych wskaźników zdrowia w wymiarach fizycznym, psychicznym i społecznym<sup>(52,53)</sup>. W postępowaniu przygotowawczym do procedur medycznych związanych z utrzymaniem płodności pacjentów onkologicznych (oncofertility), należy zatem uwzględnić kontekst psychologiczny związany z rozpoznaniem choroby nowotworowej i ryzykiem utraty płodności w wyniku zastosowania gonadotoksycznych metod leczenia.

Zakres konsultacji psychologicznej u osób kwalifikowanych do procedury zabezpieczenia płodności w chorobie nowotworowej obejmuje trzy główne zadania:

- określenie grupy wysokiego ryzyka psychologicznego,
- sformułowanie indywidualnego planu opieki psychologicznej,
- prowadzenie dokumentacji.

### **Określenie grupy wysokiego ryzyka psychologicznego**

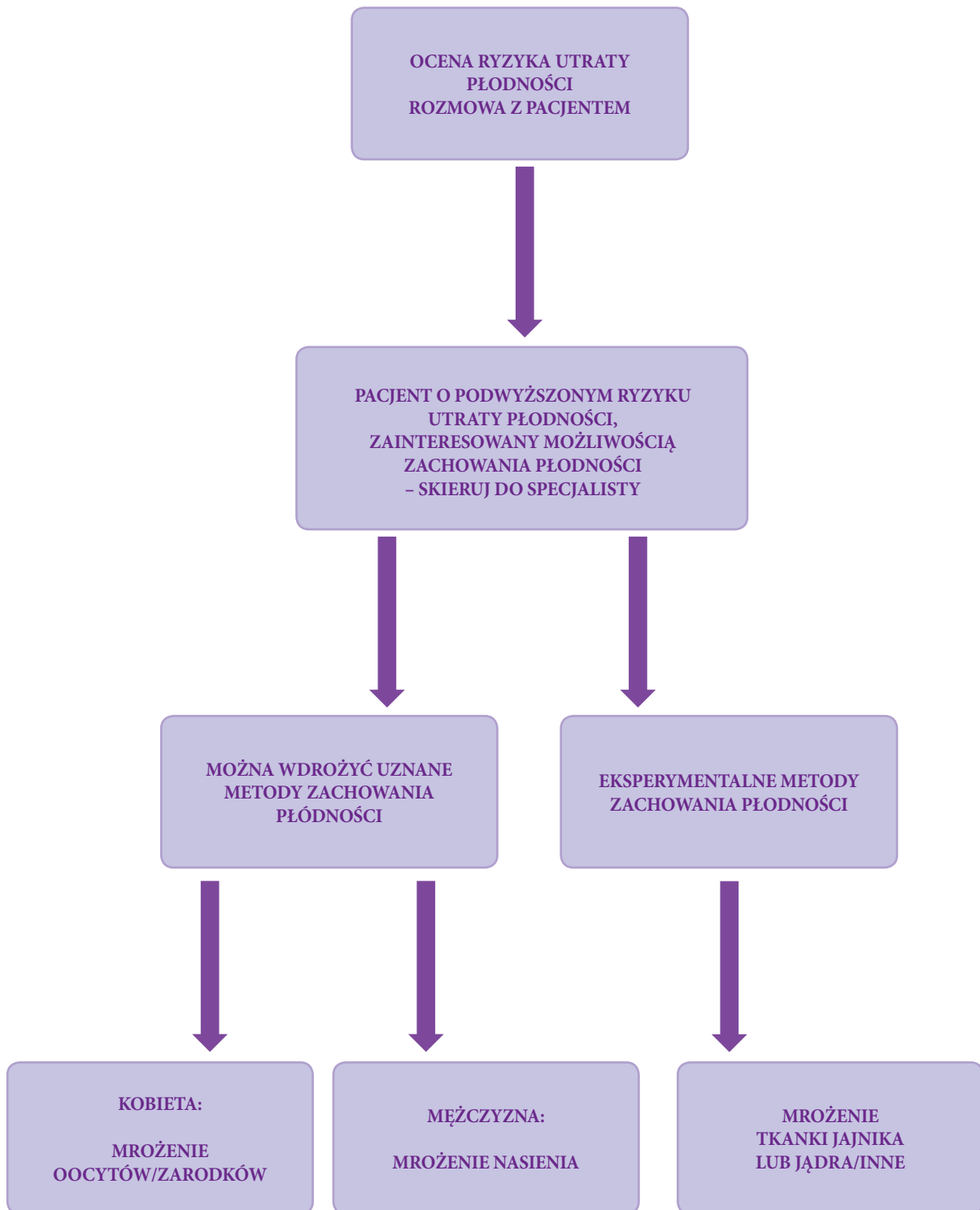
**Z publikowanych danych wynika, że nawet do 75% osób z rozpoznaniem choroby nowotworowej ujawnia objawy istotnych klinicznie zaburzeń psychicznych i emocjonalnych<sup>(54)</sup>. Określenie indywidualnego planu opieki psychologicznej.**

Istnieją wiarygodne dowody naukowe świadczące o tym, że osoby z chorobą nowotworową, którym zapewniono odpowiednią opiekę psychologiczną charakteryzują się wyższymi wskaźnikami jakości życia i niższym doświadczeniem szkodliwego stresu (dystersu) co ostatecznie przekłada się na lepsze globalne wyniki leczenia onkologicznego<sup>(54)</sup>. Doświadczenia ośrodków prowadzących od dawna program zabezpieczenia płodności chorych onkologicznych podkreślają też rolę indywidualnego planu opieki psychologicznej (psychoonkologicznej) na wszystkich etapach kwalifikacji i leczenia<sup>(55)</sup>.

### **Prowadzenie dokumentacji**

Ze względów medyczno-prawnych należy sporządzić formalną notatkę z konsultacji psychologicznej, opisu kontekstu psychologicznego konsultowanego pacjenta i przyjętego indywidualnego planu opieki psychologicznej, a w przypadku dotyczącym dziecka poprosić również rodziców o jej podpisanie.

## ALGORYTM



## Piśmiennictwo:

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/> (access 2016.02.16)
2. United Kingdom Office for National Statistics on request, czerwiec 2014. <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsobl/cancer-statistics-registrations--england--series-mb1-/index.html> (access 2016.02.16)
3. Zeltzer LK. (1993) Cancer in adolescents and young adults: Psychosocial aspects in long-term survivors. *Cancer*; 71S: 3463-3468.
4. Patrizio P, Butts S, Caplan A. (2005) Ovarian tissue preservation and future fertility: Emerging technologies and ethical considerations. *Journal of the National Cancer Institute Monograph*; 34: 107-110.
5. The Oncofertility Consortium. <http://oncofertility.northwestern.edu/about-oncofertility-consortium> (access 2016.02.16)
6. FertiPROTEKT Netzwerk für fertilitätsprotektive Massnahmen <http://www.fertiprotekt.de/index.php?PHPSESSID=82la27crihb4q2f76rhuf1d3&lang=de&id=82> (access 2016.02.16)
7. Oncofertility Polska. <http://oncofertility.pl/osrodki/> (access 2016.02.16)
8. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al: The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 130:148-155, 2007
9. Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, et al: Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice, Guideline Update *J Clin Oncol* 31:2500-2510. © 2013 by American Society of Clinical Oncology
10. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, et al: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryo-preserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril* 90: 557-563, 2008
11. Romerius P, Ståhl O, Moëll C, et al: Sperm DNA integrity in men treated for childhood cancer. *Clin Cancer Res* 16:3843-3850, 2010
12. Salonia A, Gallina A, Matloob R, et al: Is sperm banking of interest to patients with nongerm cell urological cancer before potentially fertility damaging treatments? *J Urol* 182:1101-1107, 2009
13. Schmidt KT, Andersen CY: Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *J Assist Reprod Genet* 29:473-477, 2012
14. Chang HC, Chen SC, Chen J, et al: Initial 10-year experience of sperm cryopreservation services for cancer patients. *J Formos Med Assoc* 105:1022-1026, 2006
15. Yee S, Fuller-Thomson E, Dwyer C, et al: "Just what the doctor ordered": Factors associated with oncology patients' decision to bank sperm. *Can Urol Assoc J* 6:E174 -E178, 2012
16. Ping P, Zhu WB, Zhang XZ, et al: Sperm banking for male reproductive preservation: A 6-year retrospective multi-centre study in China. *Asian J Androl* 12:356-362, 2010
17. Navarro Medina P, Barroso Deyne E, Castillo Suárez M, et al: An analysis of our experience in cryopreservation of semen from cancer patients [in Spanish]. *Actas Urol Esp* 34:101-105, 2010
18. Sönmez M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, et al: Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 95:2125.e9-2125.e11, 2011
19. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K: Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26:2630-2635, 2008
20. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al: Fertility preservation in breast cancer patients: A prospective comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 23:4347-4353, 2005
21. Lee S, Oktay K: Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril* 98:961.e1-964.e1, 2012
22. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al: Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3885-3890, 2006
23. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, et al: Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2197-2200, 2007
24. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al: Defining the intensity of conditioning regimens: Working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1628-1633, 2009
25. Borini A, Bianchi V: Cryopreservation of mature and immature oocytes. *Clin Obstet Gynecol* 53:763-774, 2010
26. Huang JY, Chian RC, Gilbert L, et al: Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg* 200:177-183, 2010
27. Rudick B, Opper N, Paulson R, et al: The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril* 94:2642-2646, 2010
28. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al: Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: A randomized trial. *JAMA* 306:269-276, 2011
29. Loibl S, Gerber B: Gonadotropin-releasing hormone analogue for premenopausal women with breast cancer. *JAMA* 306:1760, 2011; author reply 1760-1761
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
31. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. (2005) Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*; 353: 318-321.
32. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, et al: Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 97:381-386, 2012
33. Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, et al: Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 94:94-101, 2009
34. Oktay K, Cil AP, Bang H: Efficiency of oocyte cryopreservation: A meta-analysis. *Fertil Steril* 86:70-80, 2006
35. Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, et al: Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Fertil Steril* 95:1787.e1-1787.e4, 2011
36. Kim MK, Lee DR, Han JE, et al: Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet* 28:1167-1170, 2011
37. Isachenko V, Isachenko E, Keck G, et al: First live birth in Germany after re-transplantation of cryopreserved ovarian tissue: Original device for initiation of ice formation. *Clin Lab* 58:933-938, 2012
38. Dittrich R, Lotz L, Keck G, et al: Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril* 97:387-390, 2012
39. Andersen CY, Silber SJ, Berghold SH, et al: Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: Case reports. *Reprod Biomed Online* 25:128-132, 2012
40. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA: Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: What is the explanation? *Fertil Steril* 95:804.e7-804.e10, 2011
41. Titus S, Li F, Stobezki R, et al: Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 5:172ra21, 2013
42. Anderson RA, Wallace WH, Baird DT: Ovarian cryopreservation for fertility preservation: Indications and outcomes. *Reproduction* 136:681-689, 2008
43. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J: Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update* 16:617-630, 2010
44. National Cancer Institute: FDA approval for bevacizumab. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>
45. Auger J, Sermondade N, Eustache F: Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl*. 2016 Feb 18;26:3. doi: 10.1186/s12610-016-0031-x. eCollection 2016
46. Tomlinson M, Meadows J, Kohut T i wsp. Review and follow-up of patients using regional sperm cryopreservation service: ensuring that resources are targeted to those patients most in need. *Andrology* 3: 709-716, 2015
47. Loren AW, Mangu PB, Beck LN i wsp. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice update. *J Clin Oncol* 31:2500-2510, 2013
48. Kawano M, Komura H, Kawaguchi H i wsp. Ovarian insufficiency following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gynecol Endocrinol* 3:1-4, 2016
49. Lasica M, Taylor E, Bhattacharaya P i wsp. Fertility in premenopausal women post autologous stem cell transplant with BEAM conditioning. *Eur J Haematol* 97:348-352, 2016
50. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Guidice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 9: 72-79, 2016
51. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 17: 141-159, 2010
52. Yee S, Abrol K, McDonald M, Tonelli M, Liu KE. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. *J Psychosoc Oncol*. 2012;30:331-46.
53. Campfield Bonadies D, Moyer A, Matloff ET. What I wish I'd known before surgery: BRCA carriers' perspectives after bilateral salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer*. 2011;10:79-85.
54. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD007064. DOI: 10.1002/14651858.CD007064.pub2.
55. <http://oncofertility.northwestern.edu/resources/oncofertility-health-care-team-psychologist>



**oncofertility**  
zachowanie płodności u chorych onkologicznych



Medical Art Group Sp. z o.o.  
ul. Promyka 13  
01-604 Warszawa  
[www.oncofertility.pl](http://www.oncofertility.pl)

Materiał wydrukowany  
dzięki wsparciu finansowemu  
MSD Polska Sp. z o.o.