

## Sposoby zapobiegania niepłodności u chorych leczonych z powodu nowotworów

Preservation of fertility in oncologic patients

Способы предупреждения бесплодности у больных, которые лечатся в связи с новообразованиями

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Correspondence to: Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, e-mail: annamarkowska@vp.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Dzięki znacznemu postępowi w dziedzinie onkologii w ciągu kilku lat istotnie wzrósł średni czas przeżycia pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych, a szczególnie duże powodzenie odnotowuje się w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego i młodzieńczego. Niemala liczba młodych osób przechodzących w przeszłości leczenie onkologiczne, w postaci chemioterapii, radioterapii, leczenia chirurgicznego, ma ograniczone możliwości prokreacyjne ze względu na zastosowaną terapię. Wśród chemioterapeutyków do najbardziej toksycznych substancji należą związki alkilujące, tj. cyklofosfamid, chlorambucyl, melfalan i prokarbazyna, przy czym stopień negatywnego oddziaływania cytostatyków na płodność pacjentów zależy w dużej mierze od zastosowanej dawki leku oraz wieku chorego. W przypadku radioterapii ograniczenie zdolności prokreacyjnych związane jest z całkowitą pochłoniętą dawką promieniowania, z polem napromieniania oraz, podobnie jak w przypadku chemioterapii, z wiekiem pacjenta. Wyindukowana jatrogenne bezpłodność stanowi olbrzymi problem dla ozdrowieńców, znacząco obniża ich jakość życia. Poza dziedzicznymi zespołami genetycznymi nie ma dowodów na to, że zastosowana w przeszłości u rodziców terapia przeciwnowotworowa zwiększa ryzyko raka albo wad wrodzonych u potomstwa. Dzięki rozwojowi technik wspomaganego rozrodu istnieje obecnie wiele metod pozwalających zachować zdolności rozrodcze u pacjentów onkologicznych. Przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej u osób pragnących zachować płodność należy zaproponować zamrożenie zarodków, oocytów, nasienia, fragmentu tkanki gonadalnej, transpozycję jajników lub hormonalną supresję oogenezy i spermatogenezy. Stosując ww. techniki, daje się tym młodym ludziom szansę na uzyskanie własnego potomstwa.

**Słowa kluczowe:** leczenie onkologiczne, zachowanie płodności, niepłodność, techniki wspomaganego rozrodu, płodność po leczeniu przeciwnowotworowym

### Summary

Significant progress in oncology over the past years resulted in a noticeable improvement of mean survival rates of patients treated for malignant tumors. Particularly rewarding is the treatment of tumors in the pediatric and juvenile age group. A sizeable proportion of patients subjected to oncologic treatment, i.e. chemotherapy, radiotherapy and surgery, experience a limited procreative potential as a sequel of administered therapy. Among chemotherapeutics, some of the most toxic compounds are alkylating agents, e.g. cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan and procarbazine. Severity of negative effects of cytostatics on the patients' fertility depends largely on administered dose and patient's age at the time of treatment. In the case of radiotherapy, severity of limitation of procreative potential correlates with total absorbed dose of radiation, irradiated body area and, as in the case of chemotherapy, on the patient's age. Induced iatrogenic infertility is a tremendous problem for survivors, adversely affecting their quality of life. Apart of inherited genetic syndromes, no evidence is available suggesting that oncologic treatment instituted in the past in the parents might increase

the risk of cancer or congenital malformations in their offspring. Thanks to the development of novel procreation-enhancing techniques, several options are currently available enabling preservation of procreative potential of oncologic patients. Prior to institution of antitumor therapy, persons who wish to preserve fertility should be offered cryopreservation of embryos, oocytes, sperm or of a sample of gonadal tissue, transposition of ovaries or hormonal suppression of oogenesis and spermatogenesis. Implementation of these techniques should provide young people with a chance to raise their own children.

**Key words:** cancer treatment, fertility preservation, infertility, fertility after oncologic treatment, fertility enhancement

## Содержание

Благодаря значительному прогрессу в области онкологии в течение последних нескольких лет значительно увеличилось среднее время продолжительности жизни пациентов, которые лечатся в связи со злокачественными новообразованиями. Особенно большие успехи отмечаются при лечении новообразований в детском и юношеском возрасте. Немалое количество молодых людей, которые в прошлом проходили онкологическое лечение в виде химиотерапии, радиотерапии, хирургического лечения, имеет ограниченные прокреационные возможности вследствие применяемой терапии. Среди химиотерапевтиков к наиболее токсическим субстанциям относятся алкилирующие соединения, т.е. циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и прокарбазин, при чем степень отрицательного воздействия цитостатиков на плодovitость пациентов в большой степени зависит от применяемой дозы лекарства и возраста больного. В случае радиотерапии ограничение прокреационных способностей связано с полным абсорбированием дозы излучения, полем облучения, а также как и в случае химиотерапии, с возрастом пациента. Ястрогенно индукционно отмеченная бесплодность является огромной проблемой для выздоравливающих, т.к. значительно снижает их качество жизни. Кроме наследственных генетических синдромов нет доказательств, что применяемая в прошлом родителями терапия направленная на ликвидацию новообразований увеличивает риск рака или врожденных недостатков у потомков. Благодаря развитию техники помогающей размножению в настоящее время существует много различных методов дающих возможность сохранения способности прокреации у онкологических пациентов. До начала терапии направленной на ликвидацию новообразований у пациентов, которые хотят сохранить плодovitость, необходимо предложить им замораживание эмбрионов, овоцитов, спермы, части гонадной ткани, транспозицию яичников или гормональную супрессию овогенеза и сперматогенеза. Применяя выше упомянутую технику можно создать этим молодым людям возможность получения собственного потомка.

**Ключевые слова:** онкологическое лечение, сохранение плодovitости, бесплодность, техника помогающая размножению, плодovitость после лечения направленного на ликвидацию новообразований

## WSTĘP

**C**iągły postęp w metodach leczenia onkologicznego skutkuje wzrostem przeżywalności pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową.

Szacuje się, że co roku w Stanach Zjednoczonych ponad 140 000 osób z nowo rozpoznany nowotworem złośliwym nie osiąga 45. roku życia, zaś 5-letnie przeżycie wśród pacjentów, u których postawiono diagnozę przed 15. rokiem życia, wynosi około 78%<sup>(1)</sup>. Najczęstszymi typami chorób rozrostowych w grupie wiekowej do 40 lat są: rak piersi, czerniak, rak szyjki macicy, chłoniaki nieziarnicze oraz białaczka<sup>(2)</sup>. Pacjenci, którzy w wieku dziecięcym lub młodzieńczym zostali poddani skutecznej terapii z powodu raka, osiągając wiek dorosły, w naturalny sposób pragną posiadać własne potomstwo. Niestety, wiele stosowanych obecnie w onkologii technik leczenia prowadzi do bezpłodności. Biorąc pod uwagę znaczną liczbę młodych osób z wywiadem onkologicznym, musimy sobie uświadomić, jak powszechnym problemem jest ograniczenie lub całkowity brak możliwości prokreacyjnych w tej populacji. Mając zatem do czynienia z pacjentem onkologicznym będącym przed lub w wieku rozrodczym, powinniśmy nie tylko poinformować go, w

## INTRODUCTION

**C**ontinuous progress in oncologic treatment results in improved survival of patients affected with neoplastic diseases.

According to current estimated, every year in the USA over 140 000 persons with a malignant tumor do not reach the age of 45, while the mean 5-years' survival rate in patients diagnosed when under 15 is about 78%<sup>(1)</sup>. Most frequent types of malignancy in persons under 40 are: breast cancer, melanoma, cervical cancer, non-Hodgkin lymphoma and leukemia<sup>(2)</sup>. Patients subjected to effective anticancer therapy in childhood or adolescence, upon reaching adulthood naturally wish to have children of their own. Unfortunately, many therapeutic modalities currently implemented in oncology result in infertility. Considering a significant number of young persons with a history of oncologic treatment, one may realize the true extent of the problem of limitation or lack of procreative potential in this population of patients. Therefore, an oncologic patients prior to or at procreative age should be thoroughly informed how our suggested treatment will affect his/her fertility and also should be offered options enabling preservation of that fertility.

jakim stopniu proponowana przez nas metoda leczenia może być przyczyną utraty płodności, ale również przedstawić metody pozwalające na jej zachowanie.

### WPLYW LECZENIA ONKOLOGICZNEGO NA PŁODNOŚĆ

W zależności od typu nowotworu i jego stopnia zaawansowania w leczeniu onkologicznym stosuje się chemioterapię, radioterapię oraz techniki operacyjne. Każda z tych metod może być przyczyną wyindukowania bezpłodności, którą definiuje się jako niemożność zajścia w ciążę pomimo rocznego współżycia seksualnego z przeciętną częstotliwością 3-4 stosunków tygodniowo, bez stosowania jakichkolwiek środków antykoncepcyjnych. Zjawisko to może być wynikiem nie tylko utraty narządów płciowych związanej z leczeniem operacyjnym, ale również zaburzeń o charakterze anatomicznym (np. masywne zrosty w jamie brzusznej po zabiegach oszczędzających lub uszkodzenie włókien nerwowych prowadzące do zaburzeń erekcji, wstecznej ejakulacji itd.), zachwiania równowagi hormonalnej, uszkodzenia komórek germinalnych. W przypadku radio- i chemioterapii ważne są również obszar napromieniowania, rodzaj użytego cytostatyku, wielkość zastosowanej dawki, wiek, płeć, stopień płodności przed rozpoczęciem leczenia (często niemożliwy do oceny). Niekiedy zaburzenie płodności u chorych nowotworowych związane jest z samą chorobą (np. rak jądra czy chłoniak Hodgkina). Należy sobie uświadomić, iż nie zawsze pojawienie się problemu bezpłodności następuje w trakcie lub zaraz po zakończeniu leczenia. Wiele pacjentek poddanych w młodym wieku radio- i chemioterapii cierpi bowiem na przedwczesną menopauzę (definiowaną jako wygaśnięcie czynności jajników przed 40. rokiem życia) spowodowaną znacznym uszkodzeniem puli pęcherzyków jajnikowych. Najbardziej narażone są na to kobiety, które przeszły zarówno chemioterapię zawierającą związki alkilujące, jak i radioterapię w obrębie miednicy<sup>(3)</sup>. W tej grupie kobiet do przedwczesnej menopauzy dochodzi nawet u co trzeciej pacjentki<sup>(4)</sup>, przy średnim wieku wynoszącym około 31 lat<sup>(3)</sup>.

### CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia pacjentów chorujących na ziarnicę złośliwą, chłoniaki nieziarnicze i białaczki. Jak wspomniano wcześniej, choroby te często dotykają osoby młode, którym podczas stosowania leczenia jednocześnie upośledza się czynność gonad. Uważa się, że do jednych z najbardziej toksycznych substancji należą związki alkilujące, tj. cyklofosfamid, chlorambucyl, melfalan czy prokarbazyna<sup>(5)</sup>. Częstość braku miesiączkowania związanego z chemioterapią wg schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl), podawaną pacjentkom chorym na raka piersi, sięga 68-85%<sup>(6)</sup>. Względnie „bezpiecznymi” cytostatykami są metotreksat, fluorouracyl i winkrystyna<sup>(7)</sup>. Negatywne oddziaływanie chemioterapii na gonady polega przede wszystkim na zmniejszeniu puli pęcherzyków pierwotnych, co wiąże się głównie z zastosowaną dawką leku oraz wiekiem pacjentki (tabela 1). Wraz z upływem lat fizjologicznie maleje liczba pęcherzyków jajnikowych, maksymalna ich ilość

### EFFECT OF ONCOLOGIC TREATMENT ON FERTILITY

Depending on tumor type and clinical stage, oncologic treatment may include chemotherapy, radiotherapy and/or surgery. Each of these modalities may cause infertility, defined as inability to conceive in spite of year-long sexual intercourse at a mean rate of 3-4 per week, without using any contraception. This phenomenon may result not only from loss of genital organs as a sequel of surgical procedure, but also from anatomical disorders (e.g. massive adhesions in the abdominal cavity after sparing procedures or disruption of nerve fibers leading to erectile dysfunction, retrograde ejaculation, etc.), disturbed hormonal equilibrium or damage to germinal cells. In the cases of radio- and chemotherapy, important issues include irradiated area, type of cytostatic administered, magnitude of dose applied, age, gender and degree of fertility prior to institution of treatment (often impossible to determine). Sometimes, altered fertility in oncologic patients is associated with the disease itself, e.g. testicular cancer or Hodgkin lymphoma. Noteworthy is that the problem of infertility does not always appear during or immediately after termination of treatment. Many female patients subjected to radio- and chemotherapy as children, suffer premature menopause (defined as cessation of ovarian function prior to 40) resulting from severe damage to their pool of ovarian follicles. Most at risk are women subjected to both alkylating agents-based chemotherapy and radiotherapy over the pelvic area<sup>(3)</sup>. In this group of women, premature menopause may develop in one-third of them<sup>(4)</sup>, at a mean age of 31<sup>(3)</sup>.

### CHEMOTHERAPY

Chemotherapy is the cornerstone of treatment of malignant lymphogranulomatosis, non-Hodgkin lymphomas and leukemias. As mentioned earlier, these conditions often affect young persons, where institution of treatment will invariably result in damage of gonads. In general opinion, some of the most toxic compounds include alkylating agents, e.g. cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan and procarbazine<sup>(5)</sup>. The incidence of chemotherapy-associated amenorrhea in breast cancer patients treated with the CMF protocol (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) is 68-85%<sup>(6)</sup>. Relatively “safe” cytostatics include methotrexate, fluorouracil and vincristine<sup>(7)</sup>. Adverse effect of chemotherapy on gonads relies mainly on reduction of pool of primary follicles, depending mainly on drug dosage and patient’s age (table 1). With age, the number of ovarian follicles undergoes physiologic reduction, whereby they are most numerous in the fetus (about 6.8 millions at the 5<sup>th</sup> gestational month), dropping to 300 000 at the age of 7<sup>(8)</sup> and decreasing steadily with each menstrual cycle. Correlation between development of amenorrhea, drug dosage and patient’s age is well documented in the literature. Koyama et al.<sup>(9)</sup> demonstrated that the mean cumulative dose of cyclophosphamide inducing amenorrhea in 13 women aged 40-48 was only 5.2 g, in 5 women aged 33-38 – 9.3 g and in young women aged 22-29 – as much as 20.3 g.

przypadu na okres płodowy (około 6,8 mln w 5. miesiącu ciąży), a po urodzeniu pula ta znacząco spada, osiągając około 300 tysięcy w 7. roku życia<sup>(8)</sup> – z każdym kolejnym cyklem miesiączkowym pęcherzyków systematycznie ubywa. Zależność między pojawieniem się *amenorrhoea* a dawką leku i wiekiem pacjentki jest szeroko udokumentowana w piśmiennictwie. Koyama i wsp.<sup>(9)</sup> wykazali, że średnia kumulacyjna dawka cyklofosfamid wywołująca brak miesiączki w grupie 13 kobiet w wieku 40-48 lat wynosiła jedynie 5,2 g, u 5 kobiet w wieku 33-38 lat – 9,3 g, zaś u młodych kobiet, między 22. a 29. rokiem życia, dawka ta osiągnęła aż 20,3 g.

Po zastosowanej chemioterapii u wielu mężczyzn dochodzi do zaburzeń w produkcji plemników. Podobnie jak w przypadku

Many males subjected to chemotherapy experience disturbances in sperm cells. Like in the case of ovaries, disturbed testicular function depends on type and dose of agent implemented. Azoospermia, i.e. lack of sperm cells in the ejaculate, may be permanent or transient. Table 2 stratifies particular modalities of oncologic treatment depending on severity of disturbances of spermatogenesis resulting thereof.

### RADIOTHERAPY

Severity of radiotherapy-related gonadal damage depends on absorbed total dose of radiation, type of fractionation (single dose is more noxious than fractionated doses) and, as in the

Schemat <i>Protocol</i>	Wiek pacjentek <i>Patients' age</i>	Zastosowanie danego schematu <i>Oncologic diagnosis</i>
<b>Ryzyko wysokie (&gt;80%)</b> <i>High risk (&gt;80%)</i>		
Cyklofosfamid 5 g/m <sup>2</sup> <i>Cyclophosphamide 5 g/m<sup>2</sup></i>	40. r.ż. <i>40 years</i>	Liczne raki <i>Several cancers</i>
Cyklofosfamid 7,5 g/m <sup>2</sup> <i>Cyclophosphamide 7.5 g/m<sup>2</sup></i>	<20. r.ż. <i>&lt;20 years</i>	NHL, ALL, <i>neuroblastoma</i> , mięsak <i>NHL, ALL, neuroblastoma, sarcoma</i>
CMF, CEF – 6 cykli <i>CMF, CEF – 6 cycles</i>		Rak piersi <i>Breast cancer</i>
Alkilująca chemioterapia – cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan – BMT/SCT <i>Alkylating chemotherapy – cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan – BMT/SCT</i>		Przeszczep szpiku <i>Bone marrow transplant</i>
Protokoły zawierające prokarbazynę – MOPP, MVPP, COPP <i>Procarbazine-based protocols – MOPP, MVPP, COPP</i>		Chłoniak Hodgkina <i>Hodgkin lymphoma</i>
<b>Ryzyko pośrednie (30-70%)</b> <i>Intermediate risk (30-70%)</i>		
CMF, CEF, CAF – 6 cykli <i>CMF, CEF, CAF – 6 cycles</i>	30.-39. r.ż. <i>30-39 years</i>	Rak piersi <i>Breast cancer</i>
AC	>40. r.ż. <i>&gt;40 years</i>	Rak piersi <i>Breast cancer</i>
<b>Ryzyko niskie (20%)</b> <i>Low risk (20%)</i>		
CMF, CEF, CAF – 6 cykli <i>CMF, CEF, CAF – 6 cycles</i>	<30. r.ż. <i>&lt;30 years</i>	Rak piersi <i>Breast cancer</i>
AC	<40. r.ż. <i>&lt;40 years</i>	Rak piersi <i>Breast cancer</i>
ABVD, CHOP, COP		AML <i>AML</i>
<b>Ryzyko minimalne lub brak ryzyka</b> <i>Minimal or no risk</i>		
Metotreksat, fluorouracyl <i>Methotrexate, fluorouracil</i>		Rak piersi <i>Breast cancer</i>
Winkrystyna <i>Vincristine</i>		Rak piersi <i>Breast cancer</i>
CMF – cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl; CEF – cyklofosfamid, epirubicyna i fluorouracyl; MOPP – mechlorektamina, prednizon, prokarbazyna, winkrystyna; MVPP – mustyna, winblastyna, prokarbazyna, prednizon; COPP – cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, winkrystyna; CAF – cyklofosfamid, dokсорubicyna, fluorouracyl; AC – dokсорubicyna, cyklofosfamid; ABVD – bleomycyna, dakarbazyna, dokсорubicyna, winblastyna; CHOP – cyklofosfamid, prednizon, dokсорubicyna, winkrystyna; COP – cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna CMF – cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil; CEF – cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil; MOPP – mechlorethamine, prednisone, procarbazine, vincristine; MVPP – mustin, vinblastine, procarbazine, prednisolone; COPP – cyclophosphamide, prednisone, procarbazine, vincristine; CAF – cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil; AC – doxorubicin, cyclophosphamide; ABVD – bleomycin, dacarbazine, doxorubicin, vinblastine; CHOP – cyclophosphamide, prednisone, doxorubicin, vincristine; COP – cyclophosphamide, prednisone, vincristine		

Tabela 1. Ryzyko rozwoju braku miesiączki po zastosowanej chemioterapii<sup>(30)</sup>

Table 1. Risk of development of amenorrhea after chemotherapy<sup>(30)</sup>

jajników, upośledzenie funkcji jąder uwarunkowane jest rodzajem i dawką zastosowanego leku. Azoospermia, czyli brak plemników w ejakulacie, może mieć charakter trwały lub przejściowy. W tabeli 2 pogrupowano poszczególne metody leczenia przeciwnowotworowego w zależności od stopnia upośledzenia procesu spermatogenezy.

### RADIOTERAPIA

W radioterapii stopień uszkodzenia gonad zależy od pochłoniętej dawki promieniowania, sposobu frakcjonowania (pojedyncza dawka jest bardziej szkodliwa niż dawki frakcjonowane) oraz, podobnie jak w przypadku chemioterapii, od wieku osoby chorej. Wallace i wsp. wykazali, że dawka promieniowania powodująca uszkodzenie 50% niedojrzałych oocytów w jajnikach (LD50 – *lethal dose*) jest równa 2 Gy<sup>(10)</sup>. Można jednak przyjąć, że im starsza pacjentka, tym niższa dawka promieniowania potrzebna jest do wywołania niewydolności jajników. Badania obejmujące populację kobiet powyżej 40. roku życia wykazały, że dawka promieniowania równa 6 Gy może być już wystarczającą, by nieodwracalnie uszkodzić jajniki, zaś w przypadku młodych kobiet waha się ona między 15 a 20 Gy<sup>(11,12)</sup>. Według Greena i wsp.<sup>(13)</sup> u 70% dziewcząt poddanych naświetlaniu w dawce >20 Gy stwierdzono niewydolność jajników.

Bardzo duże znaczenie ma także, jaki obszar ciała został objęty polem naświetlania. Wśród kobiet mających oba jajniki w obrębie pola brzusznej radioterapii odsetek całkowitego uszkodzenia gonad wynosił blisko 70%. W grupie pacjentek, których jajniki były na brzegu napromienianego pola, odsetek ten wynosił 14%<sup>(14)</sup>.

Jądra są narządami o wiele bardziej wrażliwymi na negatywne oddziaływanie promieniowania jonizującego niż jajniki. Uważa się, iż niewielkie dawki, tj. 1,2 Gy, mogą spowodować zmiany w jakości i ilości plemników, a dawki przekraczające 4 Gy są odpowiedzialne za trwałe upośledzenie procesu spermatogenezy. Okazuje się, że w porównaniu z komórkami germinacyjnymi komórki Leydiga są znacznie bardziej odporne na zastosowaną radioterapię – zachowują swoje funkcje u pacjentów przed okresem pokwitania przy pochłoniętej dawce około 20 Gy, a także 30 Gy u chorych po pokwitaniu<sup>(15)</sup>. Może zatem istnieć sytuacja, kiedy całkowicie upośledzonej spermatogenezie będzie towarzyszyło prawidłowe stężenie testosteronu we krwi.

Po przeprowadzonej radioterapii najniższą wartość plemników w 1 ml spermy obserwuje się 4-6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W tabeli 3 przedstawiono czas potrzebny do powrotu spermatogenezy do poziomu wyjściowego w zależności od dawki promieniowania.

Nie tylko naświetlanie gonad może być przyczyną zaburzeń w sferze rozrodczości. Również radioterapia w obrębie głowy, obejmująca podwzgórze i/lub przysadkę, może prowadzić do niepłodności. Dawki >24 Gy mogą spowodować upośledzenie wydzielania hormonów przysadkowych, co skutkuje nieprawidłową produkcją hormonów gonadalnych. Dawka naświetlania na mózg powyżej 40 Gy wiąże się z ponad 80-procentowym rozwojem *amenorrhoea*<sup>(4)</sup>.

case of chemotherapy, on the patient's age. Wallace et al. showed that the dose of radiation resulting in death of 50% of immature oocytes in the ovaries (LD50) is equal to 2 Gy<sup>(10)</sup>. It may be assumed, however, that the older the patient, the lower the

<b>Radioterapia (&gt;2,5 Gy; pole naświetlania – jądra)</b> <i>Radiotherapy (&gt;2.5 Gy; irradiated area – testes)</i> <b>Chlorambucyl (1,4 g/m<sup>2</sup>)</b> <i>Chlorambucil (1.4 g/m<sup>2</sup>)</i> <b>Cyklofosfamid (19 g/m<sup>2</sup>)</b> <i>Cyclophosphamide (19 g/m<sup>2</sup>)</i> <b>Prokarbazyna (4 g/m<sup>2</sup>)</b> <i>Procarbazine (4 g/m<sup>2</sup>)</i> <b>Melfalan (140 mg/m<sup>2</sup>)</b> <i>Melphalan (140 mg/m<sup>2</sup>)</i> <b>Cisplatyna (500 mg/m<sup>2</sup>)</b> <i>Cisplatin (500 mg/m<sup>2</sup>)</i> <b>Całkowite napromienianie ciała</b> <i>Whole body irradiation</i>	<b>Przedłużona azoospermia</b> <i>Prolonged azoospermia</i>
<b>Karmustyna (1 g/m<sup>2</sup>)</b> <i>Carmustine (1 g/m<sup>2</sup>)</i> <b>Lomustyna (500 mg/m<sup>2</sup>)</b> <i>Lomustine (500 mg/m<sup>2</sup>)</i>	<b>Azoospermia, jeśli terapię zastosowano przed okresem pokwitania</b> <i>Azoospermia, if therapy initiated prior to puberty</i>
<b>Bleomycyna</b> <i>Bleomycin</i> <b>Dakarbazyna</b> <i>Dacarbazine</i> <b>Daunorubicyna, epirubicyna</b> <i>Daunorubicin, epirubicin</i> <b>Etopozyd</b> <i>Etoposide</i> <b>Fludarabina</b> <i>Fludarabine</i> <b>5-fluorouracyl</b> <i>5-fluorouracil</i> <b>6-merkaptopuryna</b> <i>6-mercaptopurine</i> <b>Metotreksat</b> <i>Methotrexate</i> <b>Mitoksantron</b> <i>Mitoxantrone</i> <b>Tioguanina</b> <i>Thioguanine</i> <b>Dawka promieniowania na jądra 0,2-0,7 Gy</b> <i>Radiation dose to testes 0.2-0.7 Gy</i>	<b>Przejściowy spadek liczby plemników w nasieniu przy stosowaniu standardowych dawek</b> <i>Transient reduction of sperm cell count with standard dosage</i>
<b>Interferon α</b> <i>Interferon α</i> <b>Dawka promieniowania na jądra &lt;0,2 Gy</b> <i>Radiation dose to testes &lt;0.2 Gy</i> <b>Radioaktywny jod</b> <i>Radioactive iodine</i>	<b>Brak wpływu na spermatogenezę</b> <i>No effect on spermatogenesis</i>
<b>Oksaliplatyna</b> <i>Oxaliplatin</i> <b>Irynotekan</b> <i>Irinotecan</i> <b>Trastuzumab, bewacizumab, cetuksymab</b> <i>Trastuzumab, bevacizumab, cetuximab</i> <b>Erlotynib, imatynib</b> <i>Erlotinib, imatinib</i> <b>Taksany</b> <i>Taxanes</i>	<b>Wpływ na spermatogenezę nieznan</b> <i>Unknown effect on spermatogenesis</i>

Tabela 2. Wpływ leczenia onkologicznego na produkcję nasienia<sup>(30)</sup>  
 Table 2. Impact of oncologic treatment on sperm production<sup>(30)</sup>

## LECZENIE OPERACYJNE

W przypadku nowotworów narządów płciowych stopień zmniejszenia potencjału rozrodczego wynika bezpośrednio z zakresu przeprowadzonego zabiegu operacyjnego. W zależności od rodzaju narządu objętego procesem nowotworowym oraz stopnia zaawansowania choroby wykonuje się operacje radykalne (całkowite wycięcie narządu rodne) lub oszczędzające (usunięcie samego guza, częściowa resekcja narządu lub wycięcie jednego jajnika czy jądra). W około 20% przypadków występowania guzów jajnika są to zmiany przerzutowe pochodzące z raka *endometrium*, szyjki macicy, jak również z raka piersi, żołądka czy jelita grubego<sup>(16)</sup>. Natomiast przerzuty do jąder są bardzo rzadkie.

Odrębną grupą pacjentek, u których wykonuje się resekcję gonad bez rozpoznanego wcześniej nowotworu złośliwego, są kobiety z potwierdzoną mutacją genu *BRCA1* i *BRCA2*. Jak powszechnie wiadomo, mutacje te predysponują do powstawania raka piersi (55-85%) i raka jajnika (15-69%). Coraz więcej kobiet decyduje się na profilaktyczną adnektomię, wiedząc, że zabieg ten znacząco zmniejsza ryzyko rozwoju raka piersi – do około 30-40%, a ryzyko rozwoju raka jajnika i otrzewnej wynosi nie więcej niż 5%. Operację tę wykonuje się mniej więcej w 35. roku życia pacjentki.

Zaburzenia funkcji gonad mogą mieć również charakter wtórny i wynikać z upośledzonej stymulacji gonadotropowej. Ma to miejsce w przypadku pierwotnych i przerzutowych guzów przysadki oraz podwzgórza, które po usunięciu chirurgicznym skutkują obniżoną produkcją FSH/LH lub jej brakiem, prowadząc do hipogonadyzmu i niepłodności.

## METODY ZACHOWANIA PŁODNOŚCI

Postawienie diagnozy nowotworu złośliwego, szczególnie w przypadku ludzi młodych, wywołuje olbrzymi strach i niepokój. Często lęk przed śmiercią przysłania pacjentom inne aspekty życia, tak ważne po wyleczeniu. Okazuje się, że dla dużej rzeszy osób chorujących w przeszłości na raka ogromnym problemem życia codziennego staje się bezpłodność. Wiedząc o tym, powinniśmy przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego szczegółowo nakreślić pacjentom problem utraty zdolności reprodukcyjnych oraz wskazać sposoby pozwalające na zachowanie płodności.

Dawka promieniowania <i>Radiation dose</i>	Czas <i>Time</i>
<1 Gy	9-18 miesięcy <i>9-18 months</i>
2-3 Gy	30 miesięcy <i>30 months</i>
≥4 Gy	>5 lat lub trwała azoospermia <i>&gt;5 years or permanent azoospermia</i>

Tabela 3. Czas potrzebny do powrotu spermatogenezy w zależności od pochłoniętej dawki promieniowania<sup>(31)</sup>

Table 3. Time until restoration of spermatogenesis depending on absorbed dose of radiation<sup>(31)</sup>

dose needed to induce ovarian failure. Studies encompassing a population of women over 40 indicate that 6 Gy may be sufficient to cause irreversible ovarian damage, while in younger women this occurs after absorption of radiation dose between 15 and 20 Gy<sup>(11,12)</sup>. According to Green et al.<sup>(13)</sup>, 70% of girls receiving a total dose of over 20 Gy will experience ovarian failure.

Of great importance is also the area of body exposed to radiation. Among women whose both ovaries were included by abdominal radiotherapy, the risk of total gonadal damage was nearly 70% vs. 14% in those whose ovaries were at the margin of irradiated field<sup>(14)</sup>.

As compared with the ovaries, testes are much more susceptible to adverse effects of ionizing radiation. In general opinion, even doses as small as 1.2 Gy may result in qualitative and quantitative alterations of sperm cells, while doses over 4 Gy may permanently disrupt the process of spermatogenesis. It turned out that compared with germinal cells, Leydig cells are significantly more resistant to radiotherapy, preserving their function in prepubertal patients exposed to 20 Gy and in postpubertal patients exposed to 30 Gy<sup>(15)</sup>. Therefore, entirely plausible is a situation where totally abolished spermatogenesis may coexist with normal blood testosterone level.

After radiotherapy, the nadir of sperm cell count in 1 ml of ejaculate is seen 4-6 months after termination of treatment. Table 3 summarizes the time needed for return of spermatogenesis to baseline values, depending on total absorbed dose of radiation. Irradiation of gonads is not the sole cause of disturbances in the fertility field. Radiotherapy to the head (including mainly hypothalamus and pituitary gland) may also result in infertility. Doses over 24 Gy may compromise secretion of pituitary hormones, resulting in inadequate production of sex hormones. Brain-directed radiation dose exceeding 40 Gy is associated with an over 80% risk of amenorrhea<sup>(4)</sup>.

## SURGICAL TREATMENT

In the case of genital tumors, the degree of reduction of reproductive potential results directly from the extent of surgery performed. Depending on the type of organ affected by malignancy and clinical stage of the disease, surgery performed is either radical (total excision of genital tract) or sparing (excision of tumor only, partial excision of organ or unilateral excision of ovary or testis). In about 20% of ovarian tumors, these are metastatic lesions originating in endometrial cancer, cervical cancer as well as in breast cancer, stomach cancer or large bowel cancer<sup>(16)</sup>. On the other hand, metastases to the ovary are very rare.

A separate group of patients are those undergoing excision of gonads without prior diagnosis of a malignancy, i.e. women with a confirmed *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation. Allowingly, such mutations predispose to the development of breast cancer (55-85%) and ovarian cancer (15-69%). An increasing number of women opt for preventive adnexectomy, knowing that this procedure significantly reduces the risk of breast cancer to about 30-40% and that of ovarian or peritoneal cancer – to less than 5%. This type of procedure is usually performed at the age of 35.

Należy również uspokoić pacjentów, iż poza dziedzicznymi zespołami genetycznymi nie ma dowodów na to, że zastosowana w przeszłości u rodziców terapia przeciwnowotworowa zwiększa ryzyko raka albo wad wrodzonych u potomstwa.

W badaniu Klock i wsp.<sup>(17)</sup> dokonano oceny preferencji pacjentek onkologicznych co do metody dającej szansę na posiadanie dziecka. W badanej grupie 65 kobietom zaproponowano krioprezerwację zarodka, oocytów lub tkanki jajnikowej. Osiemnaście z nich odmówiło poddania się terapii, głównie ze względu na obawę przed opóźnieniem leczenia. Spośród kobiet pragnących zachować płodność większość (35 pacjentek, co stanowiło 85%) wybrała zamrożenie zarodków, 4 zdecydowały się na zamrożenie oocytów, a 2 na zamrożenie tkanki jajnikowej.

W tabeli 4 przedstawiono możliwe sposoby zachowania płodności w zależności od płci i statusu powitaniowego.

### KRIOPREZERWACJA ZARODKA

Kobiety po okresie powitania oraz posiadające stałego partnera są doskonałymi kandydatkami do kriokonserwacji zarodków. Proces rozpoczyna się pozyskiwaniem oocytów poprzez hormonalną stymulację cyklu owulacyjnego pozwalającą na jednoczasowe

Disturbances of gonadal function may be also secondary, resulting from compromised gonadotropin stimulation. This occurs in the setting of primary and metastatic tumors of the hypothalamus or pituitary gland, after surgical excision leading to reduced or absent FSH/LH secretion, leading to secondary hypogonadism and infertility.

### METHODS OF PRESERVATION OF FERTILITY

Diagnosis of a malignancy, particularly in the case of young people, is a source of extreme fear and anxiety. Frequently fear of death predominated over other aspects of life, which regain their importance after cure. It turns out that for a lot of people with a history of oncologic treatment, an immense problem in their current everyday life is infertility. Knowing this, prior to institution of oncologic treatment, patients should be informed about possible loss of procreative potential and should be offered options enabling preservation of fertility.

Furthermore, patients should be reassured that except for hereditary genetic syndromes, there is no evidence suggesting that antitumor treatment of parents in the past increases the risk of cancer or congenital malformations in the offspring.

Opcje reprodukcyjne u mężczyzn <i>Procreative options for males</i>						
Opcja <i>Option</i>	Bankowanie nasienia – masturbacja <i>Sperm banking, masturbation</i>	Bankowanie nasienia – ekstrakcja nasienia z jądra lub elektroejakulacja <i>Sperm banking, sperm extraction from testis or electroejaculation</i>	Zamrażanie tkanki jąder <i>Freezing of testicular tissue</i>	Ochrona gonad przed promieniowaniem <i>Shielding of testes from irradiation</i>	Supresja hormonalna <i>Hormonal suppression</i>	Nasienie dawcy <i>Donor sperm</i>
Status powitaniowy <i>Pubertal status</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>	Przed i po powitaniu <i>Pre- and postpubertal</i>	Przed i po powitaniu <i>Pre- and postpubertal</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>
Skuteczność <i>Effectiveness</i>	Wysoka <i>High</i>	Wysoka <i>High</i>	Technika nadal eksperymentalna <i>Experimental technique</i>	Dobra, lecz zależy od możliwości technicznych <i>Acceptable but dependant on available equipment</i>	Brak dowodu na skuteczność u ludzi <i>No evidence for effectiveness in humans</i>	Wysoka <i>High</i>
Opcje reprodukcyjne u kobiet <i>Procreative options for females</i>						
Opcja <i>Option</i>	Zamrażanie zarodka <i>Embryo freezing</i>	Zamrażanie oocytów <i>Oocyte freezing</i>	Zamrażanie tkanki jajnika <i>Ovarian tissue freezing</i>	Ochrona gonad przed promieniowaniem/transpozycja jajnika <i>Shielding of ovaries from irradiation/transposition of ovaries</i>	Supresja hormonalna <i>Hormonal suppression</i>	Zarodki lub komórki jajowe dawcy <i>Donor embryos or oocytes</i>
Status powitaniowy <i>Pubertal status</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>	Przed i po powitaniu <i>Pre- and postpubertal</i>	Przed i po powitaniu <i>Pre- and postpubertal</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>	Po powitaniu <i>Postpubertal</i>
Skuteczność <i>Effectiveness</i>	Zależy od wieku pacjentki i ośrodka. Około 40% na jedno przeniesienie <i>Depending on patient's age and center (about 40% for a single procedure)</i>	Zależy od wieku pacjentki i ośrodka. Około 21% na jedno przeniesienie <i>Depending on patient's age and center (about 21% for a single procedure)</i>	Pojedyncze doniesienia <i>Anecdotal reports</i>	Zależy od możliwości technicznych/uzyskanego unaczynienia jajnika <i>Depending on technical equipment available/preservation of ovarian vasculature</i>	Sprzeczne wyniki badań <i>Contradicting results of studies</i>	Zależne od ośrodka. Około 40-50% <i>Depending on center (about 40-50%)</i>

Tabela 4. Metody pozwalające na zachowanie płodności u pacjentów onkologicznych  
Table 4. Fertility preservation techniques in oncologic patients

dojrzewanie kilku pęcherzyków (można zrezygnować ze stymulacji w przypadku guzów hormonozależnych, należy się jednak liczyć z mniejszą ilością uzyskanych oocytów). Następnie, monitorując wzrost pęcherzyków poprzez pomiar ich średnicy w obrazie ultrasonograficznym oraz oznaczając stężenia estradiolu w surowicy, w odpowiednim momencie dzięki podaniu hCG wywołuje się pik owulacyjny. Mniej więcej po 34-38 godzinach pod kontrolą USG pobiera się komórki jajowe, wykonując przezpochwową punkcję jajników. Mając już właściwie przygotowane oocyty oraz pobrane wcześniej od partnera pacjentki plemniki, przeprowadza się inseminację, a powstałe zarodki zamraża się w ciekłym azocie, co pozwala na całkowite zahamowanie procesów metabolicznych i enzymatycznych.

Przedstawiając pacjentkom tę metodę, należy podkreślić, że ze względu na 2-tygodniowy okres potrzebny do przeprowadzenia stymulacji oraz konieczność wdrożenia całej procedury na początku cyklu miesięczkowego konieczne jest opóźnienie rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego od 2 do 6 tygodni.

### **KRIOPREZERWACJA OOCYTÓW**

U kobiet nieposiadających partnera lub odmawiających zamrożenia zarodków ze względów religijnych opcją godną rozważenia jest krioprezewacja oocytów. Należy jednak podkreślić, iż niezaplodnione oocyty znacznie częściej ulegają uszkodzeniu w trakcie zamrażania niż embriony, czego rezultatem jest niższy odsetek uzyskanych ciąż. Zjawisko to tłumaczy się dużą zawartością wody w oocycie, która przy zamrożeniu ulega krystalizacji, a podczas rozmrożenia prowadzi do uszkodzenia komórki.

### **KRIOPREZERWACJA I TRANSPLANTACJA JAJNIKA**

Już ponad 100 lat minęło od pierwszych prób przeszczepiania tkanki jajnikowej. Za pioniera w tej dziedzinie uznaje się Paula Berta, który w 1863 roku przeszczepił innemu zwierzęciu jajniki należące do królika. Przez wiele dziesięcioleci prowadzono liczne próby transplantacji żeńskich gonad, jednak bez powodzenia. Wraz ze wzrostem poziomu wiedzy w dziedzinie rozrodczości ponowiono starania mające na celu przywrócenie płodności kobietom poprzez przeszczepienie im własnego jajnika lub jego fragmentu. Przeszczep może być ortotopowy, czyli w miejsce anatomicznych gonad, lub heterotopowy, np. podskórny lub brzuszny.

Pierwotne pęcherzyki jajnikowe znajdują się w warstwie korowej gonady. Przeszczepu właśnie tej warstwy pomiędzy 8 parami bliźniaczków jednojajowych, z których jedna była bezpłodna, dokonali m.in. Silber i wsp.<sup>(18,19)</sup> Wśród tych kobiet 6 zaszło w ciążę lub urodziło dzieci. Niestety, istotnym minusem tej metody jest krótki okres prawidłowej czynności przeszczepu, głównie ze względu na znaczną utratę pęcherzyków jajnikowych związaną z techniką wykonywania zabiegu.

Sukces związany z przeszczepianiem fragmentów warstwy korowej jajników, a jednocześnie chęć zachowania długoletniego funkcjonowania gonad zachęciły badaczy do poszukiwań rozwiązań pozwalających na przeszczepianie całych jajników. W przeciwieństwie do transplantacji części gonady w przypadku

The study by Klock et al.<sup>(17)</sup> assessed oncologic patients' preferences concerning techniques for increasing their chances for conception. In the study population, 65 women were offered cryopreservation of embryo, oocytes or ovarian tissue. Therefore, 18 refused to undergo the therapy, mainly fearing a delay of oncologic treatment. Most women wishing to preserve fertility (n=35, 85%) chose embryo cryopreservation, 4 chose oocyte freezing and 2 – ovarian tissue freezing.

Table 4 presents currently available techniques for preservation of fertility, depending on gender and pubertal status.

### **CRYOPRESERVATION OF EMBRYOS**

Postpubertal women and those having a permanent partner are perfect candidates for cryopreservation of embryo. The process begins by harvesting of oocytes by hormonal stimulation of ovulation cycle, enabling simultaneous maturation of several follicles (stimulation may be omitted in the case of hormone-dependent tumors, but in this case a smaller number of oocytes obtained must be accounted for). Then, monitoring the growth of oocytes by measuring their diameter on sonography and serum estradiol level, administration at a chosen moment of human chorionic gonadotropin (hCG) induces an ovulation peak. After 34-48 hours, under sonographic guidance, oocytes are harvested by transvaginal ovarian puncture. Having properly prepared oocytes and sperm cells obtained earlier from the patient's partner, *in vitro* insemination is performed and resulting embryos are deep-frozen in liquid nitrogen, enabling total arrest of their metabolic and enzymatic processes.

Offering patients with this technique, it must be emphasized that in view of a 2-weeks' long period necessary for hormonal stimulation and required initiation of the entire procedure at the beginning of menstrual period, the delay in initiation of oncologic treatment proper may amount to 2-6 weeks.

### **CRYOPRESERVATION OF OOCYTES**

For women with no permanent partner or those refusing embryo freezing for religious reasons, a viable option is cryopreservation of oocytes. Noteworthy is, however, that non-fertilized oocytes are much more prone to damage during deep-freezing than embryos, resulting in a much lower rate of successful pregnancies. This phenomenon is explained by higher water content in the oocyte, which undergoes crystallization during freezing, leading to cell damage during thawing.

### **CRYOPRESERVATION AND TRANSPLANTATION OF THE OVARY**

First attempts at transplantation of ovarian tissue date back to over 100 years ago. In this field, pioneering research was performed by Paul Bert, who transplanted rabbit ovaries to another animal in 1863. For several decades, numerous attempts to transplant female gonads resulted in a failure. Increasing understanding of mechanisms of reproduction renewed the interest in restoration of fertility in women by transplanting own



przeszczepienia całego narządu kluczowym czynnikiem warunkującym powodzenie zabiegu stało się uzyskanie odpowiedniego unaczynienia. Przełom nastąpił wraz z rozwojem mikrochirurgii pozwalającej na precyzyjne wytworzenie anastomoz. Niestety, nadal trudnym i nierozwiązanym problemem są częste incydenty zatorowo-zakrzepowe w połączonych naczyniach, znacznie skracające okres prawidłowego funkcjonowania jajnika. Niemniej badania Arava i wsp.<sup>(20)</sup> napawają optymizmem, pokazując, iż przeszczepione jajniki mogą pełnić funkcje endokrynne i produkować oocyty nawet przez okres 2-3 lat. Należy również podkreślić, iż w modelach doświadczalnych dotychczas nie znaleziono dowodów na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u potomstwa uzyskanego dzięki oocytom z przeszczepionych jajników, jak również nie stwierdzono wzrostu częstości guzów jajnika<sup>(21)</sup>.

### KRIOPREZERWACJA NASIENIA

Najlepiej udokumentowaną i skuteczną metodą zachowania płodności u mężczyzn leczonych onkologicznie jest bankowanie nasienia. Badania pokazują, iż samo oddanie spermy do banku dla wielu mężczyzn jest czynnikiem pozwalającym na zmniejszenie stresu związanego z rozpoznaniem choroby i jej leczeniem, nawet jeśli nasienie to nigdy nie było użyte w celach prokreacyjnych<sup>(22)</sup>.

Oddanie spermy w celach zamrożenia powinno odbyć się przed rozpoczęciem leczenia, gdyż nawet pierwszy kurs terapii może wywołać znaczący spadek jakości nasienia. Należy również pamiętać o tym, iż sama choroba nowotworowa może spowodować upośledzenie produkcji plemników, co szczególnie obserwuje się w przypadku raka jądra lub chłoniaka Hodgkina. Uważa się, że nawet do 70% badanych próbek nasienia pobranych przed rozpoczęciem leczenia od mężczyzn z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina ma wynik nieprawidłowy. Warto jednak uzyskać i zamrozić nawet takie nasienie, które nie spełnia powszechnie przyjętych norm (wg WHO ilość plemników w 1 ml nasienia powinna być wyższa niż 20 mln przy 75-procentowym odsetku żywych plemników prezentujących ruch kategorii A w co najmniej 25% oraz A i B przekraczające 50%). Intensywny rozwój technik wspomaganego rozrodu pozwala bowiem na zapłodnienie komórki jajowej przy użyciu nawet pojedynczego plemnika dzięki metodzie mikroiniekcji plemnika do komórki jajowej (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI), polegającej na bezpośrednim, mikrochirurgicznym wprowadzeniu plemnika do wnętrza komórki jajowej. Skuteczność tej techniki została jeszcze bardziej zwiększona dzięki wprowadzeniu wstępnej selekcji komórek plemnikowych pod mikroskopem optycznym z cyfrowym torem obrazowym (docytoplazmatyczne podanie wyselekcjonowanych morfologicznie plemników – *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*, IMSI).

W przypadku niemożności oddania spermy przez mężczyznę (np. niemożności dokonania wytrysku) nasienie można otrzymać poprzez aspirację lub ekstrakcję z jądra, ewentualnie za pomocą elektroejakulacji.

### KRIOPREZERWACJA TKANKI JĄDER

Pobieranie fragmentu jądra, jego zamrożenie i następne przeszczepienie po zakończeniu leczenia jest atrakcyjną metodą

ovaries or their fragments. Such transplant may be orthotopic, i.e. at normal anatomic location, or heterotopic, i.e. at other location, e.g. subcutaneous or intra-abdominal.

Primary ovarian follicles are located in the cortical layer of the gonad. Transplantation of this layer between 8 pairs of monozygotic twins, of which one was infertile, was performed by Silber et al.<sup>(18,19)</sup>. In this group of women, 6 became pregnant or bore children. Unfortunately, a significant draw-back of this technique is a short duration of normal function of the transplant, mainly due to considerable loss of follicles associated with the surgical technique.

Successful transplantation of fragments of ovarian cortical layer and attempts at long-term preservation of gonadal function encouraged investigators to look for solutions enabling transplantation of entire ovaries. In contrast to transplantation of gonadal fragments, in the case of the entire organ the key factor for success of the procedure is ensuring an adequate vascularization. A breakthrough occurred with the development of microsurgery, enabling a precise creation of vascular anastomoses. Unfortunately, a difficult and hitherto unsolved problem are frequent thromboembolic incidents in sutured vessels, significantly reducing the time of normal ovarian function. Nevertheless, studies by Arav et al.<sup>(20)</sup> bring in some optimism, indicating that transplanted ovaries may fulfill their endocrine functions and produce oocytes even for 2-3 years. Noteworthy is that to date experimental models did not provide any evidence for increased risk of congenital malformations in the offspring resulting from oocytes originating in transplanted ovaries nor increased incidence of ovarian tumors<sup>(21)</sup>.

### CRYOPRESERVATION OF SPERM

The best confirmed and effective method for preservation of fertility in men undergoing oncologic treatment is sperm banking. Studies revealed that for many men already the deposition of sperm at a sperm bank is a factor enabling reduction of stress associated with diagnosis and treatment of their disease, even if that sperm was never used for procreative purposes<sup>(22)</sup>.

Spending of sperm for deep-freezing should take place prior to institution of oncologic treatment, as even the first course of chemotherapy may result in a significant deterioration of sperm quality. Noteworthy is that the tumor itself may compromise sperm production, as seen most often in the case of testicular cancer and Hodgkin lymphoma. As estimated, even up to 70% of analyzed sperm samples obtained from men diagnosed with Hodgkin lymphoma prior to institution of treatment are abnormal. Nevertheless, collecting and freezing of sperm not fulfilling generally accepted norms appears worthwhile (according to WHO standards, the number of sperm cells in 1 ml should exceed 20 millions, with over 75% of viable sperm cells, there of over 25% presenting class A mobility and over 50% presenting class A+B mobility). Significant advances of enhanced fertilization techniques enables effective fertilization of an oocyte by even a single sperm cell, by microinjection of sperm cell into the oocyte (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI), consisting in a direct, microsurgical introduction of a sperm cell into the oocyte. Effectiveness of this technique was further enhanced by preselection

stosowaną również u chłopców przed osiągnięciem wieku pokwitaniowego. Niestety, jest to nadal technika eksperymentalna, choć pierwsze sukcesy w uzyskaniu ciąży wskazują na prawdopodobieństwo rozpowszechnienia tej metody w najbliższej przyszłości.

### **HAMOWANIE HORMONALNE GONAD**

Terapie przeciwnowotworowe, tj. radio- i chemioterapia, swoje działanie opierają na hamowaniu podziałów komórkowych, a ich oddziaływanie na tkanki jest tym większe, im intensywniejsza jest proliferacja. Wychodząc z tego założenia, w latach 80. postawiono tezę, że hamowanie procesów oogenezy i spermatogenezy w trakcie leczenia onkologicznego spowoduje istotne zmniejszenie liczby uszkodzonych oogonii i spermatogonii, co umożliwi zachowanie płodności po zakończonym leczeniu. Mimo zachęcających wyników badań na modelach zwierzęcych, pokazujących skuteczną ochronę jąder po zastosowaniu hormonalnej supresji doświadczenia, prowadzone na ludziach nie spełniły pokładanych nadziei.

W badaniach przeprowadzonych na pacjentach płci męskiej z rozpoznaniem chłoniakiem ziarniczym lub rakiem jądra (w tym jedno badanie z randomizacją) supresję hormonalną uzyskiwano, stosując analogi GnRH, wstrzyknięcia testosteronu i/lub substancje o działaniu antyandrogennym (np. octan cyproteronu). Niestety, żadna z dotychczasowych prac nie wykazała, żeby stosowana kuracja pozwoliła zachować potencjał rozrodczy pacjentów<sup>(23,24)</sup>.

Większym optymizmem napawają badania przeprowadzone na populacji żeńskiej. Wielu autorów wskazuje na korzystne działanie supresji hormonalnej na zachowanie lub powrót miesiączek i cykli owulacyjnych. W pracach Blumenfelda i wsp.<sup>(25-27)</sup> spośród 125 kobiet leczonych agonistą GnRH w trakcie chemioterapii jedynie u 7% doszło do rozwoju przedwczesnego wygaśnięcia jajników (53% pacjentek, u których nie zastosowano tej terapii). Castelo-Branco i wsp.<sup>(28)</sup> w celu uzyskania supresji jajników podali pacjentom agonistę GnRH łącznie z syntetycznym estrogenem. Badanie wykazało 90-procentową skuteczność (vs 23-procentową w grupie kontrolnej) w przywróceniu owulacji. Należy jednak podkreślić, iż większość prac sugerujących ochronne działanie hormonalnej blokady jajników jest bez randomizacji, a jedyne badanie z randomizacją, co prawda oparte na niewielkiej grupie 18 pacjentek, nie wykazało korzyści z jej stosowania<sup>(29)</sup>.

### **OOFOROPEKSJA (TRANSPOZYCJA JAJNIKÓW)**

Metoda ta przeznaczona jest dla pacjentek poddawanych radioterapii w obrębie miednicy i polega na przeniesieniu jajników poza pole naświetlania. Zabieg wykonywany jest laparoskopowo lub po otwarciu jamy brzusznej wraz z operacją podstawową. Istotną kwestią jest zachowanie prawidłowego unaczynienia. Warto rozważyć umieszczenie metalowych klipsów między wnątką jajnika a kreską jajowodu, co pozwoli na łatwiejsze uwidocznienie położenia gonad w trakcie planowania radioterapii. Minusem tej metody jest utrudniony dostęp do jajnika, zarówno

of sperm cells using optic microscope with digital optics (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection, IMSI).

If sperm donation is impossible (inability to ejaculate), sperm may be collected using aspiration or extraction from the testis, or by electroejaculation.

### **CRYOPRESERVATION OF TESTICULAR TISSUE**

Collection of a sample of testicular tissue, its freezing and subsequent transplantation after completion of oncologic treatment is an attractive option, addressed also for prepubertal boys. Unfortunately, it is still an experimental technique, although first successful pregnancies indicate its probable introduction to clinical practice in near future.

### **HORMONAL INHIBITION OF GONADS**

The mechanism of action of antitumor therapies, i.e. radiotherapy and chemotherapy, is based on inhibition of cellular proliferation, and their impact on various tissues is directly proportional to the intensity of proliferation. Based on this principle, a thesis has been put forward, assuming that inhibition of oogenesis and spermatogenesis during oncologic treatment might significantly reduce the number of damaged oogonia and spermatogonia, thus enabling preservation of fertility upon termination of treatment. In spite of encouraging results of experimental studies on animal models, documenting an effective protection of testes by their hormonal suppression, similar studies on human subjects were not up to the expectations. Studies on male patients diagnosed with testicular cancer or Hodgkin lymphoma (including one randomized study), hormonal suppression was obtained using GnRH analogs, injections of testosterone and/or anti-androgenic agents (e.g. cyproterone acetate). Unfortunately, hitherto published studies could not confirm a protective role of this intervention in the context of preservation of procreative potential in oncologic patients<sup>(23,24)</sup>.

More promising are studies including female subjects. Several authors highlight a favorable effect of hormonal suppression on preservation or restoration of menstruation and ovulation cycles. In the studies by Blumenfeld<sup>(25-27)</sup>, among 125 women treated with GnRH agonist during chemotherapy, only 7% experienced premature ovarian failure as compared with 53% among those who did not benefit of this therapy. Castelo-Branco et al.<sup>(28)</sup> administered GnRH combined with synthetic estrogen in order to suppress ovarian function. They report a 90% effectiveness rate (vs. 23% in the control group) in restoring ovulation. Noteworthy is, however, that most papers suggesting a protective effect of hormonal suppression of the ovaries were not randomized, while the only randomized study, though based on a small sample of 18 women, failed to demonstrate any benefits stemming thereof<sup>(29)</sup>.

### **OOPHOROPEXY (TRANSPPOSITION OF THE OVARIES)**

This technique is designed for patients undergoing radiotherapy at the pelvic area and consists in transposition of the ovaries

w przypadku konieczności pobrania oocytów wykorzystanych do zapłodnienia *in vitro*, jak i w trakcie kontroli ginekologicznych. W podsumowaniu należy podkreślić olbrzymie znaczenie efektywnej współpracy onkologa z ginekologiem położnikiem zajmującym się problemem niepłodności. Tylko takie wielodyscyplinarne podejście może zapewnić młodemu pacjentowi szansę na zachowanie płodności przy optymalnym leczeniu choroby nowotworowej.

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

- Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho M. i wsp.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. National Cancer Institute, Bethesda 2008.
- Jemal A., Murray T., Ward E. i wsp.: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 10-30.
- Bryne J., Fears T.R., Gail M.H. i wsp.: Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 788-793.
- Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. i wsp.: Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 890-896.
- Collichio F., Angello R., Stalzer J. i wsp.: Pregnancy after breast cancer: from psychological issues through conception. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 759-765.
- Bienes J., Oleske D.M., Cobleigh M.A.: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1718-1729.
- Azem F., Amit A., Merimsky O., Lessing J.B.: Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained after subtotal colectomy for colorectal cancer and before fluorouracil-based chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2004; 93: 263-265.
- Baker T.G.: A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1963; 158: 417-433.
- Koyama H., Wada T., Nishizawa Y. i wsp.: Cyclophosphamide induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 1403-1409.
- Wallace W.H.B., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W.: Predicting age of ovarian failure following radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 738-744.
- Thibaud E., Ramirez M., Brauner R. i wsp.: Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J. Pediatr.* 1992; 121: 880-884.
- Sarafoglou K., Boulad F., Gillio A., Sklar C.: Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J. Pediatr.* 1997; 130: 210-216.
- Green D.M., Sklar C.A., Boice J.D. Jr i wsp.: Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2374-2381.
- Stillman R.J., Schinfeld J.S., Schiff I. i wsp.: Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 139: 62-66.
- Centola G.M., Keller J.W., Henzler M. i wsp.: Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J. Androl.* 1994; 15: 608-613.
- Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. i wsp.: Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 314-317.
- out of the irradiated field. The procedure is performed by laparoscopic technique or upon opening the abdominal cavity combined with basic surgery. A critical issue is preservation of normal vascular supply. Worthy consideration is placement of metallic clips between hilus of ovary and mesosalpinx, thus facilitating assessment of location of gonads when planning radiotherapy. A draw-back of this technique is difficult access to the ovary, both when harvesting oocytes used for *in vitro* fertilization and during gynecologic follow-up.
- To sum up, of paramount importance is an effective collaboration between oncologist and gynecologist-obstetrician dealing with infertility problems. Only such a multidisciplinary approach may provide young patients a chance to preserve their fertility with concomitant optimal treatment of their tumor.
- Klock S.C., Zhang J.X., Kazer R.R.: Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 149-153.
- Silber S.J., DeRosa M., Pineda J. i wsp.: A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 1531-1537.
- Silber S.J., Lenahan K.M., Levine D.J. i wsp.: Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 58-63.
- Arav A., Revel A., Nathan Y. i wsp.: Oocyte recovery, embryo development and ovarian function after cryopreservation and transplantation of whole sheep ovary. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 3554-3559.
- Candy C.J., Wood M.J., Whittingham D.G.: Restoration of a normal reproductive lifespan after grafting of cryopreserved mouse ovaries. *Hum. Reprod.* 2000; 15: 1300-1304.
- Saito K., Suzuki K., Iwasaki A. i wsp.: Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005; 104: 521-524.
- Brennemann W., Brensing K.A., Leipner N. i wsp.: Attempted protection of spermatogenesis from irradiation in patients with seminoma by D-Tryptophan-6 luteinizing hormone releasing hormone. *Clin. Investing.* 1994; 72: 838-842.
- Thomson A.B., Anderson R.A., Irvine D.S. i wsp.: Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 1715-1723.
- Blumenfeld Z.: How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044-1054.
- Blumenfeld Z., Eckman A.: Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 40-43.
- Blumenfeld Z., Avivi I., Eckman A. i wsp.: Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 166-173.
- Castelo-Branco C., Nomdedeu B., Camus A. i wsp.: Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. *Fertil. Steril.* 2007; 87: 702-705.

29. Waxman J.H., Ahmed R., Smith D. i wsp.: Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1987; 19: 159-162.
30. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. i wsp.: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2917-2931.
31. Howell S.J., Shalet S.M.: Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 12-17.

*Dalszy ciąg piśmiennictwa do pracy Patrycji Wręczyckiej-Cegielny i Romana M. Hermana pt. „Przetoki odbytniczo-pochwowe ze szczególnym uwzględnieniem przetok powstałych po radioterapii nowotworów narządów miednicy mniejszej” ze strony 264.*

26. Parks A.G., Allen C.L.O., Frank J.D., Mc Partlin J.: A method of treating post-irradiation rectovaginal fistulas. *Br. J. Surg.* 1978; 65: 417-421.
27. Nowacki M.P., Szawłowski A.W., Borkowski A.: Parks' coloanal sleeve anastomosis for treatment of postirradiation rectovaginal fistula. *Dis. Colon Rectum* 1986; 29: 817-820.
28. Nowacki M.P.: Leczenie chirurgiczne popromiennych przetok pochwowo-odbytniczych. Operacja sposobem Parksa – operacją z wyboru? *Nowotwory* 1997; 47: 735-742.
29. Pelosi M.A. 3<sup>rd</sup>, Pelosi M.A.: Transvaginal repair of recurrent rectovaginal fistula with laparoscopic-assisted rectovaginal mobilization. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 1997; 7: 379-383.
30. Schwenk W., Böhm B., Gründel K., Müller J.: Laparoscopic resection of high rectovaginal fistula with intracorporeal colorectal anastomosis and omentoplasty. *Surg. Endosc.* 1997; 11: 147-149.
31. Kumaran S.S., Palanivelu C., Kavalakat A.J. i wsp.: Laparoscopic repair of high rectovaginal fistula: is it technically feasible? *BMC Surg.* 2005; 12: 20.
32. Palanivelu C., Rangarajan M., Sethilkumar R. i wsp.: Laparoscopic management of iatrogenic high rectovaginal fistulas (Type VI). *Singapore Med. J.* 2007; 48: 96-98.
33. Nezhat C.H., Bastidas J.A., Pennington E. i wsp.: Laparoscopic treatment of type IV rectovaginal fistula. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1998; 5: 297-299.