

Current opinions on possible preservation of fertility in patients undergoing antineoplastic therapy

Aktualne poglądy dotyczące możliwości zachowania płodności u pacjentek leczonych terapią przeciwnowotworową

Актуальные мнения относительно возможности сохранения плодovitости у женщин, которые лечились при использовании терапии против новообразованиям

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. M. Bidziński

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: jrzepka@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Implementation of increasingly aggressive protocols in oncology results in increasing permanent cure rates. This is particularly noticeable in the youngest age group, including women of reproductive age. In this population of patients, permanent cure rates may reach 75% according to some authors. Unfortunately, implemented treatment frequently results in a compromised function of gonads and associated therewith secondary infertility, thus significantly influencing the patients' quality of life. Aggressive and multidrug systemic therapy, used in most frequent paediatric malignancies, e.g. in Hodgkin disease or haematological neoplasms, is associated with high risk of ovarian damage. Particularly gonadotoxic effects have been documented after radiotherapy and alkylating agents-based chemotherapy. At present, there are several methods aiming at preservation of reproductive capacity of patients undergoing such treatment. Currently used transposition of ovaries out of irradiated area and freezing of embryos, in spite of considerable effectiveness, are burdened by several limitations and do not solve the problem of infertility in a satisfactory way, particularly in the youngest oncologic patients. Recently, research is focused on attempts of using GnRH agonists and antagonists, as well as on freezing immature oocytes. Among novel techniques, considerable hopes are associated with freezing and transplantation of ovarian tissue. These procedures do not delay implementation of antineoplastic treatment and do not compromise its effectiveness, but as novel still raise much controversy and debate.

Key words: chemotherapy, infertility, freezing of ovarian tissue, paediatric malignancies, premature ovarian failure

Streszczenie

Stosowanie coraz bardziej agresywnych schematów w terapii nowotworów skutkuje coraz większym odsetkiem trwałych wyleczeń. Szczególnie widoczne jest to w najmłodszej grupie wiekowej, obejmującej kobiety w wieku rozrodczym. W tej grupie chorych odsetek trwałych wyleczeń według niektórych autorów osiąga nawet 75%. Zastosowane leczenie często prowadzi do upośledzenia funkcji gonad i związanej z tym następowej niepłodności, a tym samym znacząco wpływa na jakość życia. Ciężka wielolekowa terapia systemowa stosowana w często występujących nowotworach u dzieci, takich jak choroba Hodgkina, czy nowotworach hematologicznych zaliczana jest do terapii dużego ryzyka uszkodzenia jajników. Szczególną gonadotoksyczność wykazano w przypadku radioterapii i chemioterapii związkami alkilującymi. Obecnie istnieje kilka metod skoncentrowanych na utrzymaniu zdolności do rozrodu u pacjentek poddanych takiemu leczeniu. Dotychczas stosowane

transpozycje jajników poza obszar napromieniowania i zamrażanie embrionów, pomimo dużej skuteczności, są metodami z dużą ilością ograniczeń i wydają się niewystarczającym rozwiązaniem problemu bezpłodności, szczególnie u najmłodszych pacjentek onkologicznych. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się próbom stosowania terapii zarówno agonistami, jak i antagonistami GnRH oraz zamrażaniu niedojrzałych oocytów. Wśród nowych metod znalazła się również budząca duże nadzieje metoda zamrażania i transplantacji tkanki jajnikowej. Metody te nie opóźniają leczenia przeciwnowotworowego oraz nie wpływają na jego skuteczność, niemniej jednak jako nowości wciąż budzą kontrowersje.

Słowa kluczowe: chemioterapia, niepłodność, zamrażanie tkanki jajnikowej, nowotwory wieku dziecięcego, POF

Содержание

Применение все более агрессивных методов в терапии новообразований дает все более высокий процент полного излечения. Это особенно заметно среди самой молодой возрастной группы, включающей женщин в генеративном возрасте. В этой группе больных процент полных выздоровлений согласно некоторым авторам достигает даже 75%. Однако применяемое лечение часто приводит к ослаблению функции половых желез (гонад) и связанному с этим в последствии бесплодием. А это в свою очередь заметно влияет на качество жизни. Одновременно необходимо отметить, что тяжелая системная терапия с применением большого количества лекарств, используемая в часто отмечаемых новообразованиях у детей, таких как болезнь Ходжкина или гематологические новообразования, относится к терапии большого риска повреждения яичников. Особенная гонадотоксичность отмечалась в случае радиотерапии и химиотерапии при использовании щелочных (алкалозных) соединений. В настоящее время существует несколько методов, которые сосредотачивают внимание на сохранении способности к размножению у пациенток поддающихся такому лечению. Применяемые до сих пор транспозиции яичников вне пространства облучения и замораживание эмбрионов несмотря на большую эффективность, является методом, которому сопутствует большое количество ограничений. Поэтому этот метод полностью не решает проблему бесплодности, особенно у самых молодых онкологических пациенток. На протяжении последних нескольких лет много внимания посвящается вопросам связанным с применением терапии как агонистами, так и антагонистами ГнРХ, а также замораживанию незрелых ооцитов (незрелых яйцеклеток). Среди новых методов находится также метод, с которым связываются большие надежды, замораживания и трансплантации яичниковой ткани. Эти методы не задерживают лечения новообразований и не влияют на их эффективность. Однако несмотря на это, так как они относятся к категории новостей, все еще вызывают противоречивые мнения.

Ключевые слова: химиотерапия, бесплодие, замораживание яичниковой ткани, новообразования детского возраста, ПOF

INTRODUCTION

Increasingly aggressive therapies implemented in oncologic patients result in an improvement of cure rate, particularly in the young age group. Associated therewith is increasing emphasis on quality of life after termination of therapy. One of its delayed complications is partial or total loss of gonad function in female patients of reproductive age and associated therewith loss of procreative potential, significantly deteriorating the patients' quality of life. Hitherto performed studies indicate that most oncologists do not discuss this issue with their patients or do so in an inadequate way. It turns out that there are several techniques available, aiming at preservation of fertility in these patients.

The aim of this paper is to present, based on a literature review, current state of knowledge concerning the impact of oncologic treatment on procreative capacity and available techniques of preservation of ability to procreate in female patients undergoing antineoplastic therapy.

WSTĘP

W wyniku stosowania coraz bardziej agresywnych metod leczenia pacjentów onkologicznych obserwuje się zwiększenie ilości wyleczeń, szczególnie u pacjentów w młodym wieku. W związku z czym coraz większy nacisk kładzie się na poprawę jakości życia po zakończonej terapii. Jednym z odległych powikłań takich terapii jest upośledzenie lub całkowita utrata funkcji gonad u pacjentek w wieku prokreacyjnym oraz wiążąca się z tym utrata możliwości rozrodu, co znacząco wpływa na jakość ich życia. Jak pokazują dotychczas przeprowadzone badania, większość onkologów nie porusza tego tematu ze swoimi pacjentkami lub robi to w sposób niewystarczający. A jak się okazuje, istnieje możliwość podjęcia szeregu działań mających na celu zachowanie płodności u tych pacjentek.

Celem pracy jest przedstawienie – na podstawie przeglądu piśmiennictwa – aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu leczenia onkologicznego na rozród oraz możliwości zachowa-

High <i>Wysokie</i>	<ul style="list-style-type: none"> Neoplasms or haematological diseases treated by bone marrow transplantation <i>Nowotwory bądź choroby hematologiczne leczone przeszczepianiem szpiku</i> Hodgkin disease treated by alkylating agents for at least 6 months <i>Choroba Hodgkina leczona związkami alkilującymi przez okres co najmniej 6 miesięcy</i> Distant metastases of sarcomas, including Ewing sarcoma <i>Odległe przerzuty mięsaków, w tym mięsaka Ewinga</i>
Moderate <i>Średnie</i>	<ul style="list-style-type: none"> Acute myeloblastic leukaemia <i>Ostra białaczka mieloblastyczna</i> Hepatoblastoma <i>Hepatoblastoma</i> Osteosarcoma <i>Osteosarcoma</i> Soft-tissue sarcoma <i>Mięsaki tkanek miękkich</i> Ewing sarcoma at premetastatic stage <i>Mięsak Ewinga bez przerzutów</i> Neuroblastoma <i>Neuroblastoma</i> Non-Hodgkin lymphoma <i>Chłoniaki nieziarnicze</i> Hodgkin disease treated for up to 3 months with alkylating agents <i>Choroba Hodgkina leczona przez 3 lub mniej miesięcy związkami alkilującymi</i> Brain tumours treated with local radiotherapy <i>Guzy mózgu leczone radioterapią miejscową</i>
Low <i>Niskie</i>	<ul style="list-style-type: none"> Acute lymphoblastic leukaemia <i>Ostra białaczka limfoblastyczna</i> Wilms tumour <i>Guz Wilmsa</i> Germinal-cell tumours not treated by radiotherapy, retinoblastoma <i>Nowotwory z komórek germinalnych nieleczone radioterapią, retinoblastoma</i> Brain tumours treated surgically or by low-dose radiotherapy <i>Guz mózgu leczony chirurgicznie bądź niską dawką radioterapii</i>

Table 1. Risk of loss of fertility after treatment of most common malignancies in the paediatric age group⁽⁶⁾

Tabela 1. Ryzyko utraty płodności po leczeniu najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego⁽⁶⁾

IMPACT OF ONCOLOGIC THERAPY ON PROCREATION

Premature ovarian failure (POF), defined as secondary amenorrhoea, hypoestrogenism and hypogonadotropism developing in women under 40, are frequent delayed sequels of chemotherapy⁽¹⁻³⁾ and radiotherapy^{*(3,4)} (table 1). According to estimates, in 2005 about one million Americans have been diagnosed with a neoplastic disease, thereof 4% (about 50,000) were under 35. Investigators affiliated with the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) analysed a group of 3000 female patients subjected to antineoplastic treatment in childhood and their healthy siblings. They noticed cessation of ovarian function during or shortly after oncologic therapy in 6.3% of patients⁽⁵⁾. Noteworthy is that maintenance of menstrual cycles is not synonymous with preservation of ability to procreate. Onco-

* POF is diagnosed based on biochemical assessment of levels of gonadotropin and inhibin B. Recent studies indicate that the anti-Müllerian hormone may be a useful marker of ovarian reserve. Radiologic evaluation of ovarian volume is also helpful, as it correlates positively with the number of ovarian follicles.

nia zdolności rozrodu u pacjentek leczonych przeciwnowotworowo.

LECZENIE A ROZRÓD

Przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajnika (*premature ovarian failure*, POF), definiowane jako wtórny brak miesiączek, hypoestrogenizm oraz hipogonadotropizm występujący u kobiet poniżej 40. roku życia, jest częstą odległą konsekwencją leczenia chemioterapeutycznego⁽¹⁻³⁾ i radioterapeutycznego^{*(3,4)} (tabela 1). Ocenia się, że w 2005 roku u ponad miliona Amerykanów, wśród których 4% (około 50 000) nie przekroczyło 35. roku życia, została zdiagnozowana choroba nowotworowa.

Badacze z The Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) objęli obserwacją grupę 3000 pacjentek leczonych terapią przeciwnowotworową w dzieciństwie i ich zdrowe rodzeństwo (bliź-

* Rozpoznanie POF ustala się na podstawie biochemicznej oceny poziomu gonadotropiny i stężenia inhibiny B. Ostatnio wykazano również, że hormon anti-Müllerian może być markerem użytecznym w ocenie rezerwy jajnikowej. Pomocna może być także radiologiczna ocena objętości jajnika, gdyż koreluje ona z ilością pęcherzyków jajnikowych.

High-risk treatment (80%) <i>Leczenie wysokiego ryzyka (80%)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Transplantation of bone marrow cells after treatment with cyclophosphamide or TBI <i>Transplantacja komórek szpiku po leczeniu cyklofosfamidem lub TBI</i> CMF, CEF, CAF – 6 cycles in women over 40 – adjuvant therapy of breast cancer (combination of cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU, doxorubicin, epirubicin) <i>CMF, CEF, CAF – 6 cykli u kobiet powyżej 40. roku życia – adiuwantowa terapia raka piersi (kombinacje cyklofosfamidu, metotreksatu, fluorouracylu, doksorubicyny, epirubicyny)</i>
Moderate-risk treatment (20-80%) <i>Leczenie średniego ryzyka (20-80%)</i>	<ul style="list-style-type: none"> CMF, CEF, CAF – 6 cycles in women aged 30-39 – adjuvant therapy of breast cancer (combination of cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU, doxorubicin, epirubicin) <i>CMF, CEF, CAF – 6 cykli u kobiet w wieku 30-39 lat – adiuwantowa terapia raka piersi (kombinacje cyklofosfamidu, metotreksatu, fluorouracylu, doksorubicyny, epirubicyny)</i> AC×4 in women over 40 (adjuvant therapy of breast cancer with doxorubicin/cyclophosphamide) <i>AC×4 u kobiet w wieku 40 lat i starszych (adiuwantowa terapia raka piersi doksorubicyna/cyklofosfamid)</i>
Low-risk treatment (<20%) <i>Leczenie niskiego ryzyka (<20%)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ABVD (doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine) <i>ABVD (doksorubicyna/bleomycyna/winblastyna/dakarbazylna)</i> CHOP – 4-6 cycles (cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone) <i>CHOP – 4-6 cykli (cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna/prednizon)</i> CVP (cyclophosphamide/vincristine/prednisone) <i>CVP (cyklofosfamid/winkrystyna/prednizon)</i> Treatment of AML (anthracycline/cytarabine) <i>Terapia AML (antracyklina/cytarabina)</i> Treatment of ALL (multidrug regimen) <i>Terapia ALL (wielolekowa)</i> CMF, CEF, CAF – 6 cycles in women under 30 – adjuvant therapy of breast cancer (cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU, doxorubicin, epirubicin) <i>CMF, CEF, CAF – 6 cykli u kobiet poniżej 30. roku życia – adiuwantowa terapia raka piersi (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl, doksorubicyna, epirubicyna)</i> AC×4 in women under 40 – adjuvant therapy of breast cancer (doxorubicin, cyclophosphamide) <i>AC×4 u kobiet poniżej 40. roku życia – adiuwantowa terapia raka piersi (doksorubicyna/cyklofosfamid)</i>
Negligible-/no-risk treatment <i>Leczenie niskiego/bez ryzyka</i>	<ul style="list-style-type: none"> Vincristine <i>Winkrystyna</i> Methotrexate <i>Metotreksat</i> 5-FU <i>Fluorouracyl</i>
Unknown risk (examples) <i>Leczenie o nieznanym ryzyku (przykłady)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Taxanes <i>Taksany</i> Oxaliplatin <i>Oksaliplatyna</i> Irinotecan <i>Irynotekan</i> Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) <i>Przeciwciała monoklonalne (trastuzumab, bewacyzumab, cetuksymab)</i> Inhibitors of tyrosine kinase (erlotinib, imatinib) <i>Inhibitory kinazy tyrozynowej (erlotynib, imatynib)</i>
<p>Abbreviations: ALL – acute lymphoblastic leukaemia, AML – acute myeloblastic leukaemia Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna; AML – ostra białaczka mieloblastyczna</p>	

Table 2. Risk of ovarian function loss depending on type of cytostatic drug used (acc. to American Society of Clinical Oncology⁽¹⁵⁾ with own modification)

Tabela 2. Ryzyko wypadnięcia funkcji jajnika w zależności od zastosowanego chemioterapeutyku (za: American Society of Clinical Oncology⁽¹⁵⁾, w modyfikacji własnej)

logic treatment frequently results in a reduction of follicular ovarian reserve. This in turn may result in a shorter period of fertility in women who maintained their ability to procreate after oncologic treatment.

The chance of spontaneous pregnancy after oncologic treatment in women under 20 is estimated at 28% and in those over 25 – at 5%. It appears that most gonadotoxic is chemotherapy preceding bone marrow transplantation. It leads to premature ces-

niaki). Okazało się, że u 6,3% pacjentek wystąpiło wygaśnięcie funkcji jajnika w trakcie lub zaraz po zakończeniu terapii⁽⁶⁾.

Warto podkreślić, że zachowanie cykli miesięczkowych nie jest równoznaczne z zachowaniem zdolności rozrodu. Leczenie onkologiczne skutkuje często zmniejszeniem pęcherzykowej rezerwy jajnikowej. Może to skutkować skróceniem okresu płodności u tych kobiet, które po leczeniu onkologicznym zachowały zdolność do rozrodu.

sation of ovarian function in over 80% of patients^(7,8). The main risk factors for premature menopause are: patient's age, type of cytostatic drug administered and cumulative dose of the drug⁽⁹⁾. For example, the risk of POF in girls under 15 treated for Hodgkin disease is 13%, in women under 30 it increases to 60% and in older patients it will approach 100%⁽¹⁰⁾.

CHEMOTHERAPY

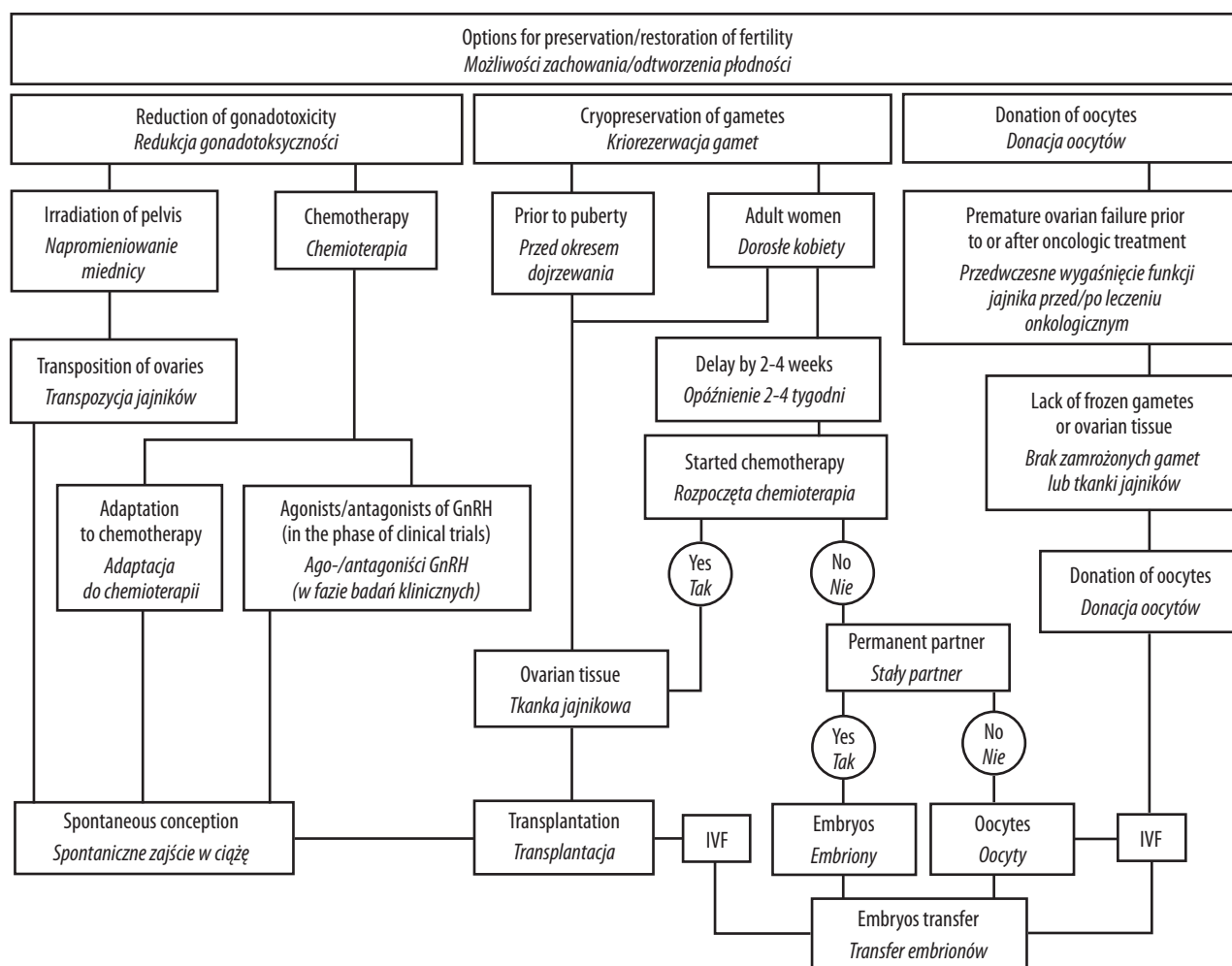
Alkylating agents are among the most gonadotoxic drugs used in oncologic treatment⁽¹⁰⁾. This is due to non-selective mode of action of this class of drugs. For example, patients receiving cyclophosphamide are subjected to a nine-fold higher risk of POF as compared with general population^(1,11-13) (table 2). In 77% of them, POF develops within the first year after termination of treatment⁽¹¹⁾. As indicate data presented in the table, ovarian reserve loss depends on type and dose of cytostatic drug⁽¹⁴⁾.

Szansę na spontaniczne zajście w ciążę po leczeniu przeciwnowotworowym wynoszą 28% u kobiet <20. roku życia i 5% u kobiet >25. roku życia. Najbardziej gonadotoksycznym leczeniem wydaje się chemioterapia poprzedzająca przeszczepienie szpiku. Powoduje ona przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników u ponad 80% pacjentek^(7,8).

Wydaje się, iż wiek pacjentki, rodzaj chemioterapeutyku oraz łączna dawka leku, jaką przyjmie pacjentka, są najważniejszymi czynnikami powodującymi przedwczesną menopauzę⁽⁹⁾. Na przykład ryzyko POF u dziewczynek poniżej 15. roku życia leczonych z powodu choroby Hodgkina wynosi 13%, podczas gdy u kobiet do 30. roku życia odsetek ten zwiększa się do 60%, a u pacjentek starszych wynosi blisko 100%⁽¹⁰⁾.

CHEMIOTERAPIA

Do najbardziej gonadotoksycznych należą związki alkilujące⁽¹⁰⁾. Jest to związane z mało wybiórczym działaniem tej grupy leków.



Abbreviations: GnRH – gonadotropin releasing hormone; IVF – *in vitro* fertilization
Skróty: GnRH – hormon gonadotropowy; IVF – zapłodnienie pozaustrojowe

Fig. 1. Possibility of preservation or restoration of fertility after oncologic treatment (acc. to Demeestere et al.⁽³⁴⁾ in own modification)
Rys. 1. Możliwości zachowania i/lub odtworzenia płodności po leczeniu onkologicznym (za: Demeestere i wsp.⁽³⁴⁾, w modyfikacji własnej)

RADIOTHERAPY

Negative impact of radiotherapy on procreative potential in women is also significant. In the case of irradiation of pituitary gland, total dose resulting in ovarian dysfunction in 50% of patients (LD₅₀) is estimated at less than 4 Gy. In older women, irradiation of pelvic area will compromise ovarian function at doses over 5 Gy. In young girls, such an effect will have a dose over 20 Gy^(16,17).

Premature cessation of ovarian function has been noticed in 97% of women subjected to radiotherapy of abdominal cavity in childhood, using doses at 20-30 Gy range⁽¹⁸⁾ and in 90% of women undergoing whole-body irradiation at 9.2-15.75 Gy range⁽¹⁹⁾.

Furthermore, radiotherapy may also damage the uterus, e.g. decreasing its volume and muscle elasticity. Noteworthy is that the risk of gonad dysfunction is correlated with age-dependant reduction of number of ovarian follicles.

AVAILABLE TECHNIQUES AIMING AT PRESERVATION OF PROCREATIVE POTENTIAL

Modern medicine offers several solutions to female patients at risk of losing their procreative potential as a result of radio- and chemotherapy (fig. 1). Selection of the most appropriate method aiming at preservation of fertility in oncologic patients depends on several factors. These include: patient's age, type of malignancy and type of therapy instituted, having a permanent partner, time left to initiation of treatment, risk of spread of the particular tumour to the ovaries⁽²⁰⁾. The main goal is reduction of negative impact of therapy on the ovary itself.

In the case of planned radiotherapy, it is possible to transpose the ovary out of planned field of irradiation. In view of a possible secondary migration of ovaries into the irradiated field, the procedure is performed directly prior to initiation of radiotherapy. In this case, the chance of spontaneous pregnancy is estimated at 50%. In the remaining 50%, failures are probably due to disturbed perfusion of the ovaries and/or extension of irradiated area⁽²¹⁾.

Obviously, the above-mentioned procedure does not protect the ovaries against toxic influence of chemotherapy.

Promising is the use of GnRH analogs or antagonists. In view of lacking final results of currently conducted prospective randomised clinical trials, which would unequivocally determine the effectiveness of such method, combination of chemotherapy with GnRH antagonists or analogs can not be recommended as treatment of choice⁽²²⁻²⁵⁾.

Another option is freezing of gametes in order to use them in the future. This method is addressed mainly to patients having a permanent partner. Frozen oocyte may be fertilised and developing embryo may be subjected to cryopreservation. Effectiveness of this technique has been confirmed and is relatively high. Its main limitation is time needed for stimulation of the ovaries, e.g. about 2 weeks since the beginning of menstrual cycle^(20,26,27). Delay in administration of chemotherapy may thus amount to 2-6 weeks, depending on the phase of cycle of the patient⁽²⁸⁾.

Przykładowo pacjentki przyjmujące cyklofosfamid mają blisko dziewięciokrotnie większe ryzyko POF w stosunku do ryzyka populacyjnego⁽¹¹⁻¹³⁾ (tabela 2). U 77% POF pojawia się w ciągu roku od zakończonego leczenia⁽¹¹⁾. Jak wskazują dane zamieszczone w tabeli, straty w rezerwie jajnikowej zależą od rodzaju chemioterapeutyku, jak również od jego dawki⁽¹⁴⁾.

RADIOTERAPIA

Znaczący jest również wpływ radioterapii na upośledzenie zdolności rozrodu u kobiet. W przypadku napromieniowania okolic przysadki mózgowej za dawkę powodującą dysfunkcję jajników uważa się LD₅₀ < 4 Gy. U starszych kobiet radioterapia w obrębie miednicy upośledza funkcje gonad już przy dawce > 5 Gy. W przypadku młodych dziewczyn takie działanie wykazuje napromieniowanie dawką > 20 Gy^(16,17).

Przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajnika zostało zaobserwowane u 97% kobiet, które zostały poddane radioterapii jamy brzusznej (20-30 Gy) w dzieciństwie⁽¹⁸⁾, oraz u 90% kobiet, które zostały poddane naświetlaniu całego ciała (9,2-15,75 Gy)⁽¹⁹⁾.

Radioterapia powoduje ponadto uszkodzenia w obrębie macicy, takie jak zmniejszenie objętości i elastyczności mięśnia. Należy również pamiętać, że ryzyko wypadnięcia funkcji gonad związane jest ze zmniejszającą się z wiekiem liczbą pęcherzyków jajnikowych.

MOŻLIWOŚCI ZACHOWANIA ZDOLNOŚCI ROZRODU

Współczesna medycyna oferuje szereg rozwiązań pacjentkom, które mogą utracić zdolność rozrodu w wyniku leczenia radio- i chemioterapeutycznego (rys. 1). Wybór odpowiedniej metody pozwalającej na zachowanie płodności u pacjentek onkologicznych jest uzależniony od kilku czynników. Są to przede wszystkim: wiek pacjentki, typ nowotworu i rodzaj stosowanej terapii, posiadanie partnera, czas pozostały do rozpoczęcia leczenia, ryzyko przerzutu nowotworu do jajników⁽²⁰⁾.

Głównym celem pozostaje zmniejszenie negatywnego wpływu terapii przeciwnowotworowej na sam jajnik.

W przypadku radioterapii istnieje możliwość transpozycji jajnika poza pole naświetlania. Ze względu na możliwość wtórnej migracji jajników w obszar napromieniany zabieg wykonuje się przed samym rozpoczęciem radioterapii. Szansa na spontaniczne zajście w ciążę w tym przypadku wynosi ok. 50%. W pozostałych 50% niepowodzenia należałoby prawdopodobnie tłumaczyć zaburzeniami ukrwienia oraz rozszerzeniem pola napromieniania⁽²¹⁾.

Powyższy zabieg nie chroni jednak gonad przed toksycznym wpływem chemioterapii.

Obiecujące wydaje się zastosowanie antagonistów lub analogów GnRH. Brak ostatecznych wyników aktualnie prowadzonych klinicznych, randomizowanych badań prospektywnych, które jednoznacznie określiłyby skuteczność takiego postępowania, powoduje, że łączenie chemioterapii z podawaniem antagonistów/analogów GnRH nie może być zalecane jako postępowanie z wyboru⁽²²⁻²⁵⁾.

If the patient is young and has no permanent partner, it may be advisable to harvest and freeze non-fertilized oocytes. Studies demonstrate that the percentage of successful pregnancies using non-fertilized oocytes is significantly lower⁽²⁹⁾.

At present, freezing of oocytes (the process of freezing and thawing) is successful in 15-43% of cases, thereof 45% may be successfully fertilised, which may result in a pregnancy in 1-2% only⁽³⁰⁻³²⁾. So, survival of oocyte throughout the freezing-thawing process does not guarantee successful fertilization, pregnancy nor birth of a child. However, a meta-analysis published in 2006 by Oktay, reports on 148 pregnancies resulting from fertilisation of a frozen oocyte⁽²⁶⁾. Such inconveniences and limitations associated with application of the above-mentioned techniques have led to an increased interest in techniques of cryopreservation of ovarian tissue as a technique, which may be implemented right after diagnosing a neoplasm, without the need to postpone treatment. This technique provides thousands of oocytes, which far better survive freezing than mature cells. After successful freezing-thawing, such oocytes may mature *in vitro* or as fragments of ovarian tissue may be implanted to cured patient (autotransplantation)⁽³³⁾. Cryopreservation of ovarian tissue is a novel and still largely experimental procedure in the setting of preservation of fertility. It appears that the group of patients who might benefit most thereof are young, prepubertal girls. To date, there are many reports concerning the use of this technique in patients who hope to use frozen slices of ovarian cor-

Inną możliwością postępowania jest zamrażanie gamet w celu późniejszego ich wykorzystania. Metoda ta adresowana jest jednak głównie do pacjentek posiadających stałego partnera. Oocyt może być wówczas zapłodniony, a powstały embriion poddany krioprezewacji. Jest to metoda o sprawdzonej i relatywnie dużej skuteczności. Ograniczeniem jest czas potrzebny do wystymulowania jajników, tj. mniej więcej 2 tygodnie od początku cyklu^(20,26,27). Opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii może w tym przypadku wynieść od 2 do 6 tygodni, zależnie od fazy cyklu, w której obecnie znajduje się kobieta⁽²⁸⁾.

W przypadku młodego wieku pacjentki oraz związanego z tym braku stałego partnera pożądane może być pobranie i zamrożenie niezapłodnionych oocytów. Badania wykazują jednak, że odsetek ciąż z niezapłodnionych oocytów jest znacznie niższy⁽²⁹⁾. Zamrażanie oocytów (proces zamrażania – odmrażania) kończy się obecnie sukcesem w 15 do 43% przypadków, z których około 45% udaje się zapłodnić, z czego uzyskuje się jedynie 1-2% ciąż⁽³⁰⁻³²⁾. Tak więc przetrwanie przez oocyt procesu zamrażania – rozmrażania nie jest gwarantem pomyślnego zapłodnienia, ciąży ani urodzenia dziecka. Jednak w metaanalizie opublikowanej w 2006 roku przez Oktaya znajdziemy informację o 148 ciążach będących wynikiem zamrożenia oocytu⁽²⁶⁾.

Te niedogodności i ograniczenia związane z zastosowaniem powyższych metod spowodowały wzrost zainteresowania metodą krioprezewacji tkanki jajnikowej jako metodą możliwą do zastosowania zaraz po zdiagnozowaniu nowotworu, bez koniecz-

Inclusion criteria for harvesting and freezing of ovarian tissue:

Kryteria włączające pacjentki do grupy pobrania i zamrażania tkanki jajnikowej:

- Age under 35
Wiek do 35. roku życia
- Risk of premature ovarian failure as a result of gonadotoxic chemotherapy
Ryzyko przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajnika w wyniku gonadotoksycznej chemioterapii
- Lack of previous high-dose gonadotoxic treatment
Brak wcześniejszego leczenia gonadotoksycznego w wysokich dawkach
- Preserved uterus
Zachowanie macicy
- Seronegative for HIV, HCV, HBV
Seronegatywność HIV, HCV i HBV
- Lack of contraindications for surgical treatment
Brak przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego
- Informed and written consent
Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody

Inclusion criteria for ovarian tissue transplantation:

Kryteria włączenia pacjentek do grupy przeszczepienia tkanki jajnikowej:

- Age under 40
Wiek poniżej 40. roku życia
- Desire to become pregnant
Chęć zajścia w ciążę
- Confirmed remission of neoplastic disease
Stwierdzona remisja choroby nowotworowej
- Histological exclusion of risk of transplantation of tumour cells
Histologiczne wykluczenie możliwości przeszczepienia komórek nowotworowych
- Informed and written consent
Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody

Table 3. Qualification criteria for harvesting and freezing of ovarian tissue (acc. to Demeestere et al.⁽³⁴⁾ in own modification)

Tabela 3. Kryteria kwalifikacji pacjentek do grup pobierania i zamrażania tkanki jajnikowej (za: Demeestere i wsp.⁽³⁴⁾, w modyfikacji własnej)

tex in the future and to have children. While the effectiveness of freezing, thawing and autotransplantation, resulting in a full recovery of ovarian hormonal function has been well documented, reports about successful pregnancies are still rare. Concerning superiority of cryopreservation of ovarian tissue over freezing of isolated oocytes, particularly noteworthy is the fact of supplying a far greater number of primary follicles obtained at any moment prior to institution of chemotherapy, without its unnecessary delay, as well as possibility to offer this technique even to the youngest patients⁽²⁰⁾.

In view of a favourable surface-volume index, low metabolic rate, lack of any barrier in the form of pellucid tunic and associated therewith improved penetration of cryopreservatives, immature oocytes are less prone to damage during freezing⁽³³⁾. Return of fertility after harvesting of ovarian tissue occurs by one of two mechanisms: harvested oocytes mature *in vitro* or *in vivo* after autotransplantation of tissue. To date, 25 cases of hetero- and orthotropic implantation of ovarian tissue have been reported to date. In 4 cases, the procedure resulted in a pregnancy and birth of living children: 3 using IVF (*in vitro* fertilization) and 1 as a result of spontaneous ovulation⁽³⁴⁻³⁷⁾.

LIMITATIONS

The most important limitation of this technique is limited survival-time of implanted tissue. According to literature data, graft survival time ranges from a few months to over two years. This is most probably due to suboptimal freezing techniques. There are reports concerning attempts of reimplantation of ovarian tissue in the case of failure of first transplantation, resulting in a spontaneous pregnancy⁽³⁷⁾. Another drawback of cryopreservation of ovarian tissue is the risk of implantation of cancer cells. To date, there are no reports concerning implantation of cancer cells as a result of ovarian tissue^(38,39). Such a risk is clearly present in patients with breast cancer. In patients at an early stage of breast cancer, presence of cancer cells in the ovary is extremely rare, particularly when the disease has not reached metastatic stage and sonographic study of abdominal cavity does not show any abnormality. Furthermore, studies performed to date indicate that highest incidence of metastases is associated with histological types of cancer typical for postmenopausal age⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Therefore, early-stage breast cancer is not a contraindication for harvesting and transplantation of ovarian tissue. However, prior to autotransplantation procedure, a detailed histological study of obtained specimens is mandatory, while follow-up should be conducted in centres experienced in the diagnosis and treatment of neoplasms.

CONCLUSIONS

At present, safe and effective preservation of fertility in patients undergoing oncologic treatment is possible. State-of-the-art knowledge should be discussed with patients undergoing oncologic treatment, who wish to have children after termination of the therapy.

ności odraczania leczenia. Metoda ta pozwala uzyskać tysiące niedojrzałych oocytów, które w stosunku do dojrzałych komórek dużo lepiej znoszą zamrażanie. Po procesie zamrożenia – rozmrożenia oocyty takie mogą dojrzewać *in vitro* bądź jako fragment tkanki jajnika być wszczepione wyleczonej pacjentce (autotransplantacja)⁽³³⁾. Krioprezewacja tkanki jajnikowej jest nową i wciąż eksperymentalną procedurą w aspekcie zachowania płodności. Wydaje się, iż grupą chorych, które mogą odnieść z tej metody potencjalnie największe korzyści, są młode pacjentki przed *menarche*. Jak dotąd istnieje wiele doniesień o zastosowaniu jej u pacjentek mających nadzieję na późniejsze wykorzystanie zamrożonych skrawków kory jajnika i posiadanie potomstwa. Jakkolwiek skuteczność zamrażania, rozmrażania i autotransplantacji, po której w pełni powraca funkcja hormonalna jajnika, została dobrze udowodniona, doniesienia o ciąży są wciąż nieliczne.

W aspekcie przewagi krioprezewacji tkanki jajnikowej nad zamrażaniem pojedynczych oocytów szczególną uwagę zwraca fakt dysponowania dużo większą ilością pierwotnych pęcherzyków uzyskanych w dowolnym czasie przed leczeniem chemioterapią, bez zbędnego jej opóźniania, oraz możliwość zaofiarowania tej metody nawet najmłodszym pacjentkom⁽²⁰⁾.

Z racji korzystnej relacji powierzchnia – objętość, niskiego poziomu metabolizmu oraz braku bariery w postaci osłonki przejrzystej i związanej z tym lepszej penetracji krioprezewantów niedojrzałe oocyty są mniej podatne na uszkodzenia w czasie zamrażania⁽³³⁾.

Odzyskanie płodności po pobraniu tkanki jajnikowej możliwe jest w dwóch mechanizmach: pobrane oocyty dojrzewają *in vitro* bądź też *in vivo* po autotransplantacji tkanki. Jak dotąd istnieją doniesienia o ponad 25 przypadkach hetero- i ortotropowego przeszczepienia tkanki jajnikowej. W czterech przypadkach procedura zakończyła się ciążą i urodzeniem żywych dzieci: trojga przy pomocy IVF i jednego w wyniku spontanicznej owulacji⁽³⁴⁻³⁷⁾.

OGRANICZENIA

Najpoważniejszym ograniczeniem omawianej metody jest limitowany okres przeżycia przeszczepionej tkanki. Według literatury okres przeżywalności graftu wynosi od kilku miesięcy do ponad dwóch lat. Jest to najprawdopodobniej związane z niedoskonałymi technikami mrożenia. Istnieją jednak doniesienia na temat prób ponownego przeszczepiania tkanki jajnikowej w przypadku nieskutecznej pierwszej transplantacji. Wynikiem takiego postępowania było spontaniczne zajście w ciążę⁽³⁷⁾. Kolejnym ograniczeniem metody krioprezewacji tkanki jajnikowej jest możliwość implantacji komórek nowotworowych. Jak dotąd nie ma żadnych doniesień dotyczących przeszczepienia komórek nowotworowych w wyniku autotransplantacji tkanki jajnikowej^(38,39). Taka obawa wiąże się z leczeniem pacjentek z rakiem piersi. U pacjentek we wczesnych stadiach raka piersi występowanie komórek nowotworowych w jajniku jest niezwykle rzadkie, szczególnie w sytuacjach, gdy choroba nie osiągnęła stadium przerzutów, a badanie USG jamy brzusznej nie wykazuje odchyłań od normy. Co więcej, dotychczasowe badania wykazały,

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Bines 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.
2. Blumenfeld Z., Avivi I., Ritter M., Rowe J.M.: Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy induced gonadotoxicity in young women. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1999; 6: 229-239.
3. Ataya K., Moghissi K.: Chemotherapy-induced premature ovarian failure: mechanisms and prevention. *Steroids* 1989; 54: 607-626.
4. Shalet S.M., Beardwell C.G., Morris P.H. i wsp.: Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *Br. J. Cancer* 1976; 33: 655-658.
5. Chemaitilly W., Mertens A.C., Mitby P. i wsp.: Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1723-1728.
6. Wallace W.H., Anderson R.A., Irvine D.S.: Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005; 6: 209-218.
7. Rebar R.W.: Premature ovarian "failure" in the adolescent. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1135: 138-145.
8. Lobo R.A.: Potential options for preservation of fertility in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 64-73.
9. Averette H.E., Boike G.M., Jarrell M.A.: Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA Cancer J. Clin.* 1990; 40: 199-209.
10. Familiari G., Caggiati A., Nottola S.A. i wsp.: Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 2080-2087.
11. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I.: Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2365-2370.
12. Sonmez M., Oktay K.: Fertility preservation in female patients. *Hum. Reprod. Update* 2004; 10: 251-266.
13. Byrne 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.
14. Meirou D., Nugent D.: The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum. Reprod. Update* 2001; 7: 535-543.
15. 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.
16. Wallace W.H., Thomson A.B., Kelsey T.W.: The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 117-121.
17. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F. i wsp.: Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 738-744.
18. Wallace W.H.B., Shalet S.M., Crowne E.C. i wsp.: Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1989; 1: 75-79.
19. Sanders J.E., Hawley J., Levy W. i wsp.: Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045-3052.
20. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H.: American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2917-2931.
21. Anderson B., LaPolla J., Turner D. i wsp.: Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1993; 49: 206-214.
22. Blumenfeld Z., Eckam A.: Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young woman by GnRH-a. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 40-43.
23. Pereyra Pacheco B., Méndez Ribas J.M., Milone G. i wsp.: Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and

że największa ilość przerzutów charakteryzuje typy histologiczne raka typowe dla wieku pomenopauzalnego⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Dlatego też rak piersi w swoich wczesnych stadiach nie jest przeciwwskazaniem do pobrania i transplantacji tkanki jajnikowej. Jednak zawsze przed wykonaniem procedury autotransplantacji konieczna jest dokładna kontrola histologiczna pobranych skrawków, a obserwacja powinna być prowadzona w ośrodkach posiadających duże doświadczenie w leczeniu i diagnostyce nowotworów.

WNIOSKI

Istnieje możliwość bezpiecznego i skutecznego zapewnienia płodności u chorych poddawanych leczeniu onkologicznemu. Wiedza na ten temat powinna być przedstawiona chorym leczonym z powodu nowotworów, które pragną po zakończeniu terapii posiadać potomstwo.

preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 391-397.

24. Blumfeld Z.: How to preserve fertility in young woman exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044-1054.
25. Waxma 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.
26. Oktay K., Cil A.P., Bang H.: Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 70-80.
27. Dolmans M.M., Demyle D., Martinez-Madrid B., Donnez J.: Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil. Steril.* 2005; 83: 897-901.
28. Porcu E., Fabri R., Damiano G. i wsp.: Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation. *Mol. Cell Endocrinol.* 2000; 169: 33-37.
29. Borini A., Bonu M.A., Coticchio G. i wsp.: Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 601-605.
30. Cha K.Y., Koo J.J., Ko J.J. i wsp.: Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil. Steril.* 1991; 55: 109-113.
31. Trounson A.O., Wood C., Kausche A.: In vitro maturation and the fertilization and development competence of oocytes recovered for untreated polycystic ovarian patients. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 353-362.
32. Russel J.B., Knezevich K.M., Fabian K.F., Dickson J.A.: Unstimulated immature oocytes retrieval: early versus midfollicular endometrial priming. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 616-620.
33. Oktay K., Karlikaya G.: Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1919.
34. Demeestere I., Simon P., Emiliani S.: Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007; 12: 1437-1442.
35. Donnez J., Dolmans M.M., Demyle D.: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-1410.
36. Meirou D., Levron J., Eldar-Geva T. i wsp.: Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 318-321.

37. Demeestere I., Simon P., Buxant F. i wsp.: Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 2010-2014.
38. Seshadri T., Gook D., Lade S. i wsp.: Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 1007-1010.
39. Kim S.S., Radford J., Harris M.: Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 2056-2060.
40. Curtin J.P., Barakat R.R., Hoskins W.J.: Ovarian disease in women with breast cancer. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 449-452.
41. Li C.I., Anderson B.O., Daling J.R., Moe R.E.: Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289: 1421-1424.
42. Perrotin F., Marret H., Bouquin R.: Incidence diagnosis and prognosis of ovarian metastasis in breast cancer. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2001; 29: 308-315.

Rules of subscription to the quarterly “Ginekologia Onkologiczna”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Ginekologia Onkologiczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocście.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.