

# Ochrana reprodukce u nemocných s Hodgkinovým lymfomem

Lenka Šmardová<sup>1</sup>, Martin Huser<sup>2</sup>, Zdeněk Král<sup>1</sup>, Igor Crha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická klinika FN a LF MU, Brno

<sup>2</sup>Gynekologicko-porodnická klinika FN a LF MU, Brno

Protinádorová léčba zanechává často trvalé následky, mezi nejčastější patří právě neplodnost na základě ireverzibilního poškození gonád. V přehledovém článku jsou shrnuty současné možnosti ochrany reprodukce u mužů i žen s Hodgkinovým lymfomem podstupujících onkologickou léčbu.

**Klíčová slova:** fertilita, testikulární dysfunkce, ovariální dysfunkce, kryokonzervace, analoga gonadoliberinu.

## Fertility preservation strategies in Hodgkin's lymphoma patients

Oncological therapy often entails a permanent disability, one of the most frequent is infertility based on the irreversible damage to gonads. In the summary article there are summarized the contemporary possibilities of the protection of testicular and ovarian functions in the Hodgkin's lymphoma patients undergoing the oncological treatment.

**Key words:** fertility, testicular dysfunction, ovarian dysfunction, cryoconservation, gonadoliberrine analogues.

Onkologie 2010; 4(3): 159–161

## Úvod

Léčba nádorových onemocnění zanechává často trvalé následky a mezi nejčastější patří poškození reprodukčních funkcí následkem trvalého poškození gonád. S rozvojem nových diagnostických postupů dochází k zachytu nádorových onemocnění ve stále časnějším stadiích a s použitím moderních léčebných prostředků přibývá pacientů, které se podaří trvale vyléčit. Typickým příkladem nádorového onemocnění s vynikající prognózou je Hodgkinův lymfom.

Moderní metody asistované reprodukce dnes mohou nabídnout vyléčeným onkologickým pacientům šanci na vlastní rodinu, většinou však s nutností použití darovaných vajíček nebo spermií. V posledních letech jsou usilovně vyvíjeny postupy k prevenci neplodnosti již před zahájením a v průběhu onkologické léčby se zachováním šance na početí geneticky vlastního potomka.

## Reprodukce mužů

### Testikulární dysfunkce

U mužů dochází nežádoucím vlivem cytotoxické léčby k trvalému poškození reprodukčních funkcí zahrnující alteraci spermatogeneze a produkce testosteronu. Zárodečný epitel je výrazně vnímavější na poškození cytotoxickými léky než Leydigovy buňky, proto nacházíme normální hladiny testosteronu také u mužů s výrazně poškozenou spermatogenezou (1).

Samotná přítomnost a růst nádoru může negativně ovlivnit funkci pohlavních žláz. Je známo, že pacienti s Hodgkinovým lymfomem trpí ještě

před zahájením onkologické léčby poruchami spermatogeneze, přestože hodnoty gonadotropinů zůstávají v normě. Úbytek normálních spermií nekoreluje u těchto pacientů se stadiem onemocnění a tkáň testes neobsahuje nádorové buňky. Tyto poruchy spermatogeneze jsou vysvětlovány imunitními mechanismy – změnou poměru subpopulací lymfocytů inhibujících a stimujících spermatogenezu (2).

### Poškození genetické informace ve spermiích

Cytotoxická léčba kromě poškození spermatogeneze a steroidogeneze může vést také k ovlivnění genetické informace ve spermiích. Studie na zvířatech prokázaly poškození potomstva u zvířat vystavených cytotoxické léčbě, v lidských spermiích byly prokázány chromozomální abnormality přetrvávající několik let po chemoterapii. Avšak při hodnocení zdravotního stavu dětí narozených mužům po léčbě zhoubného onemocnění nebylo prokázáno zvýšení geneticky podmíněných vrozených vad, vliv na porodní váhu ani změna poměru mezi počtem narozených chlapců a dívek. To však může být způsobeno negativní selekcí geneticky změněných spermií a zárodků v procesu fertilizace a vývoje těhotenství (3).

### Ochrana fertility mužů

#### Kryokonzervace spermatu

K nejučinnějším a praxí ověřeným postupům, jak zachovat fertilitu muže vystaveného

léčbě spojené s vysokým rizikem poškození zárodečné tkáně, patří zamrazení a dlouhodobé uchování spermatu před zahájením vlastní terapie.

Dle kvality spermatu lze následně volit mezi koitální koncepcí při hodnotách blízkých normospermii a intrauterinní inseminací při hodnotách spermiogramu v pásmu mírné až střední patologie. In vitro fertilizace (IVF) a embryotransfer je považována za zlatý standard léčby neplodnosti především u těžších patologií spermatu a v kombinaci s dalšími faktory neplodnosti ze strany ženy. Zamražené sperma po léčbě u nás využívá pouze kolem 8 % mužů, což odpovídá údajům ze zahraničních pracovišť (4).

#### Zastínění genitálu při radioterapii

Ochrana genitálu při radioterapii patří k základním postupům především při ozařování abdominální oblasti. U pacientů ozařovaných bez zastínění gonád byly prokázány výrazné patologie spermatu a k trvalé sterilitě může dojít po ozáření varlat dávkou již 5 Gy. Přes ochranný štít proniká při ozařování pánevních lymfatických uzlin méně než 2 % radiační dávky (5).

#### Možnosti reprodukce po ukončené léčbě nádorového onemocnění (chirurgické metody získání spermií z testikulární tkáně)

V případech opakovaně prokázané oligo/azoospermie po předchozí onkologické léčbě lze provést invazivní odběr spermií metodami mikroepididymální aspirace (MESA) nebo tes-

tikulární extrakce spermií (TESE) s následnou intracytoplazmatickou injekcí spermií (ICSI) do cytoplazmy zralého oocyty. Použití těchto metod dává naději na vlastní potomky vyléčeným pacientům s neobstrukční azoospermii vyvolanou předchozí léčbou chemoterapií (6).

## Reprodukce ženy

### Ovariální dysfunkce

U žen je dlouhodobým následkem protinádorové léčby předčasná ovariální selhání (7). Klinicky je definováno jako zástava menses delší než 6 měsíců u ženy mladší 40 let s vysokou elevací gonadotropních hormonů (FSH a LH). Na rozdíl od jiných rychle proliferujících tkání organismu bývá poškození ovarii díky omezenému počtu folikulárních buněk většinou nevratné. Zánik folikulu vede k primární ovariální insuficienci, která vyvolává klinické příznaky z nedostatku estrogenů (klimakterický syndrom) a vede k trvalé sterilitě.

Riziko vzniku předčasného ovariálního selhání u žen po chemoterapii závisí na věku pacientky (významně se zvyšuje s věkem pacientky), druhu podávaného cytostatika a jeho dosažené kumulativní dávce. Mezi cytostatika s nejsilnějším gonadotoxickým účinkem patří alkylační látky, deriváty platiny a vinka-alkaloidy (8).

### Poškození genetické informace v oocytech

Cytotoxická léčba má mutagenní účinek na oocyty v různých stadiích maturace, obdobně jako na spermiie. Klinické studie však neprokázaly zvýšený výskyt vrozených vad u dětí narozených ženám, které byly v minulosti léčeny cytostatiky nebo zářením. Může se uplatňovat selekce poškozených oocytů nebo reparační systémy, které mohou korigovat poškozenou genetickou informaci v oocyty.

### Ochrana fertility ženy

Reprodukční ochrana u žen je komplikovanější než u mužů, zejména z důvodů většího rizika poškození zárodečných buněk při mimotělní manipulaci a obtížnějšího způsobu jejich získávání z organismu ženy.

### Kryokonzervace embryí

Principem metody je provedení rutinního cyklu IVF před zahájením onkologické léčby a následně zamražení takto vzniklých embryí. Po úspěšném ukončení onkologické léčby je možné tato embrya rozmrazit a použít k em-

bryotransferu. Metoda je zavedena do běžné praxe, nicméně její využití je omezené pouze na pacientky, u kterých rozsah nádorového onemocnění umožňuje odklad zahájení léčby (asi 3–4 týdny) z důvodu nutné hormonální stimulace s odběrem vajíček. Další podmínkou je existence stálého partnera a písemný souhlas s použitím jeho spermií.

### Kryokonzervace ovariální tkáně

Velmi perspektivní metodou se v současnosti jeví zamrazení tkáně vaječnicků před zahájením onkologické léčby. Takto získaná tkáň může být zpětně transplantovaná do organismu ženy. Dojde k obnově produkce ženských pohlavních hormonů i zrání vajíček, které je možné využít k oplození běžnými metodami asistované reprodukce (9). Ve světě již existují desítky žen, kterým se podařilo pomocí této techniky otěhotnět a porodit dítě po prodělané onkologické léčbě i přesto, že jejich ovariální funkce byly chemoterapií trvale poškozeny (10). Zákrok se provádí v krátkodobé celkové narkóze většinou za jednodenní hospitalizace.

### Ochrana vaječnicků během chemoterapie pomocí léků

Podáváním depotních injekčních léků, analog gonadoliberinu (GnRH analog), je možné ovlivnit pravidelné dozrávání oocytů ve vaječnicích a uvést je do klidového stadia podobně jako u prepubertálních dívek či u žen v klimakteriu. Zjistilo se, že v takovém stavu je obvykle rychle proliferující tkáň vaječnicku méně citlivá nežádoucím účinkům chemoterapie (11). Tato hypotéza byla ověřena řadou experimentálních studií. Dalším příznivým účinkem podávání GnRH analog během chemoterapie je výrazné snížení intenzity a četnosti menstruačního krvácení či nežádoucí metroragie. Nevýhodou mohou být vedlejší účinky charakteru klimakterických výpadových potíží, které je však možné korigovat nízkou dávkou estrogenů.

V praxi se nejčastěji podává depotní triptorelin (Diphereline S.R. 3 mg, resp. 11,25 mg) a depotní goserelin (Zoladex depot 3,6 mg, resp. 10,8 mg) 1 x za 4 týdny, resp. 3 měsíce.

### Transpozice ovarii před radioterapií

Transpozice ovarii mimo oblast ozařování snižuje riziko ovariálního selhání u žen, které jsou v reprodukčním věku a u kterých léčba zhoubného nádoru vyžaduje ozáření malé pánve bez použití systémové léčby. K trvalé sterilitě u žen může přitom dojít již po fracio-

novaném ozáření dávkou 6–8 Gy (5). Vzhledem k tomu, že systémová léčba je v současné době základem pro léčbu Hodgkinova lymfomu, využívá se dnes tohoto invazivního postupu minimálně.

### Možnosti reprodukce po ukončené léčbě nádorového onemocnění (dárcovství oocytů a embryí)

V případě, kdy po úspěšné onkologické léčbě dojde k předčasnému selhání funkce vaječnicků, je možné využít darovaných oocytů nebo embrya. Darované vajíčko je oplozeno spermiemi partnera a vzniklá embrya jsou pak přenesena do dělohy příjemkyně. Tuto metodu je možné využít i po chirurgickém odstranění obou vaječnicků (12).

### Diskuze a závěr

Ochrana reprodukčních funkcí u onkologických pacientů vyžaduje včasnou a úzkou mezioborovou spolupráci. Na řešení této problematiky se podílejí gynekolog, specialista v oboru reprodukční medicíny, klinický onkolog, embryolog a případně urolog. Ve Fakultní nemocnici Brno vzniklo v roce 2009 první Centrum ochrany reprodukce ([www.ivfbrno.cz/cor](http://www.ivfbrno.cz/cor)) v České republice a zatím jako jediné poskytuje ochranu v celém rozsahu.

Každá z výše uvedených metod k záchraně reprodukce má své výhody a limity. Rutinně používanou klinickou metodou je zatím stále kryokonzervace spermatu u mužů a kryokonzervace embryí po předchozí ovariální stimulaci u žen. Podpůrná léčba pomocí analog gonadoliberinu během chemoterapie se rovněž stává běžně akceptovaným postupem v klinické praxi mnoha onkologických centrech. Její ochranný účinek ale není stoprocentní a selhává zejména po podání agresivnějších léčebných režimů. Proto se v těchto případech doporučuje kombinovat tuto metodu s jinou formou ochranné léčby (13). Metoda kryokonzervace ovariální tkáně zatím patří mezi experimentální postupy, ale do budoucna je jistě slibnou alternativou pro vybranou skupinu pacientek.

### Literatura

- Schrader M, Heicappell R, Muller M, et al. Impact of chemotherapy on male fertility. *Onkologie* 2001; 24: 326–330.
- Barr RD, Clark DA, Booth JD. Dyspermia in men with localized Hodgkin's disease. A potentially reversible, immune-mediated disorder. *Medical hypotheses* 1993; 40: 165–168.
- Schrader M, Heicappell R, Muller M, et al. Impact of chemotherapy on male fertility. *Onkologie* 2001; 24: 326–330.

4. Crha I, Ventruba P, Zakova J, et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertility and sterility* 2009; 91: 2344–2348.
5. Šlampa P, Petera J, et al. *Radiační onkologie*. Praha: Galén 2007.
6. Chan P, Palermo G, Veeck L, et al. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 1632–1637.
7. Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, et al. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292–302.
8. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematolog J* 2003; 4: 116–120.
9. Huser M, Juránková E, Crha I, et al. Kryokonzervace ovariální tkáně – šance na záchranu fertility žen s nádorovým onemocněním. *Česká Gynekologie* 2007; 72: 68–73.
10. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 318–321.
11. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6: 229–239.
12. Anselmo A, Cavalieri E, Aragona C, et al. Successful pregnancies following an egg donation program in women with previously treated Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 624–628.
13. Huser M, Crha I, Ventruba P, et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008; 23: 863–868.

---

**MUDr. Lenka Šmardová**  
Interní hematoonkologická klinika  
Fakultní nemocnice Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
lsmardova@fnbrno.cz

