

# Malígne lymfómy a fertilita

MUDr. Natália Štecová<sup>1</sup>, MUDr. Erika Szabóová, MBA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a onkohematológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

<sup>2</sup>Gynekologicko-pôrodná klinika, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, LF UPJŠ Košice

Výskyt zhubných lymfoproliferatívnych ochorení u ľudí v reprodukčnom veku si vyžaduje venovať väčšiu pozornosť otázkam fertility. Ročne je podľa [www.lymphomacoalition.org](http://www.lymphomacoalition.org) v Európe novodiagnostikovaných približne 115 000 lymfómov, z toho 15 % tvorí Hodgkinov lymfóm (HL) a 85 % non-Hodgkinov lymfóm (NHL), pričom podiel pacientov pod 34 rokov je asi 13-tisíc. Tak ako sa zlepšujú výsledky onkologickej liečby, stúpa počet dlhodobo prežívajúcich a vyliečených pacientov a zlepšujú sa aj možnosti na zachovanie plodnosti. To prispieva k lepšej psychickej pohode pacientov a k zlepšeniu kvality ich života. V súčasnosti popri už dostupných metódach na uchovanie a obnovu plodnosti je úlohou výskumných štúdií poskytnúť, rozvíjať a rozšíriť ďalšie vhodné metódy a postupy na zníženie nežiaducich účinkov onkologickej liečby na gonády a nastavenie bezpečnej a najmä efektívnej liečby infertility.

**Kľúčové slová:** malígne lymfómy, chemoterapia, rádioterapia, ochrana plodnosti

## Malignant lymphomas and fertility

The increased occurrence of malignant lymphoproliferative diseases of people at reproductive age requires to pay more attention to fertility issues. According to [www.lymphomacoalition.org](http://www.lymphomacoalition.org) approximately 115,000 lymphomas are newly diagnosed in Europe every year, 15% with Hodgkin's lymphoma (HL), and 85% with Non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The number of patients below the age of 34 is about 13,000. As cancer treatment results improve, the number of long-term surviving and cured patients is increasing, as well as the potential to maintain fertility, contributing to better well-being of patients and improving their quality of life. In addition to the already available methods of preservation and restoration of fertility, it is the task of the research studies to provide, develop and expand other appropriate methods and procedures to reduce the adverse effects of oncology treatment on gonads and to set up safe and especially effective treatment for infertility.

**Key words:** malignant lymphomas, chemotherapy, radiotherapy, fertility preservation

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):180-185

## Úvod

Terapia lymfómov zahŕňa chemoterapiu, rádioterapiu, v niektorých prípadoch chirurgický zákrok a transplantáciu kostnej drene alebo krvotvorných buniek. Chemo- aj rádioterapia majú odlišné mutagénne účinky na mužské a ženské zárodočné bunky. Vplyv závisí od stupňa zrelosti, v akom sa gonády nachádzajú v čase účinku použitého mutačného činidla. Infertilita je definovaná ako neschopnosť sexuálne aktívneho páru neužívajúceho antikoncepciu dospieť ku gravidite v priebehu jedného roka. Sekundárna infertilita po onkologickej liečbe môže byť prechodná, permanentná alebo oneskorená, s neskorým nástupom po ukončení liečby. Stres vyvolaný následkom stanovenej diagnózy takisto môže vyvolať infertilitu na úrovni hormonálnej distribúcie. Manažment a možnosti liečby neplodnosti sa preto významne líšia podľa pohlavia, veku, štádia ochorenia a typu liečby (1).

Tabuľka 1. Miesto pôsobenia v bunkovom cykle (3)

Typ liečby	G1	S	G2	M
Cyklo špecifické lieky	L-asparagináza	cytarabín	bleomycín	vinblastín
	Prednison	5-fluorouracil	etopozid	vinkristín
		hydroxyurea		
		methotrexat		
		thiogvanín		
Riziko ovariálneho poškodenia	žiadne/nízke	žiadne/nízke	žiadne/nízke	žiadne/nízke
Cyklo nespecifické lieky	cyklofosamid	daktinomycín	karmustín	Dakarbazín
	ifosfamid	daunorubicín	lomustín	prokarbazín
	karboplatina	doxorubicín		
	cisplatina	mitomycín	streptozocín	
	busulfan	mitoxanton		
	chlorambucil			
	melfalan			
Riziko ovariálneho poškodenia	vysoké	stredné	stredné	vysoké

## Vplyv liečby lymfómov na ženskú fertilitu

### Cytostatiká

Následky chemoterapie súvisia s vekom pacientky, konkrétnymi použitými chemoterapeutikami a podanou kumulatívnou dávkou. Cytostatiká pôsobia v rôznych fázach bunkového cyklu

(2) s rôznym rizikom poškodenia ovárií (tabuľka 1).

Prerušujú vitálne bunkové procesy, zastavujú fyziologický proces proliferácie, pričom účinok niektorých môže byť aj nezávislý od bunkového cyklu. Výsledkom účinku je predčasné ovariálne zlyhanie (POF) vo veku pred 40. rokom života následkom niektorého stavu, ako

je hypergonadotropný hypogonadizmus, nonperceptívne endometrium a hypoestrogenizmus.

Ženy vo veku nad 38 – 40 rokov majú vyšší výskyt úplného zlyhania vaječníkov a trvalej neplodnosti v porovnaní s mladšími. Ovária mladších žien môžu tolerovať vyššie dávky bez výraznejších devastáčnych následkov (40-ročné len 5,2 g cyklofosfamidu, pod 40 rokov – 9,5 g, prepubertálne až do 50 g cyklofosfamidu). Cytostatiká používané na liečbu lymfómov vykazujú rôznu stupeň nehematologickej toxicity, z ktorých predovšetkým cyklofosfamid je vysoko toxický pre bunky ovária (2).

Častým následkom je ovariálna fibróza a deplécia folikulov a oocytov. Podľa Meirova alkylačné látky (AA) sú spojené s najväčším rizikom indukcie ovariálneho zlyhania medzi všetkými chemoterapeutikami. Vplývajú aj na nedeliace sa bunky ovárií, spôsobujú kortikálnu fibrózu a poškodenie ciev ovariálneho systému. Busulfan, melfalan a prokarbazín sú takisto výrazne gonadotoxické. Cisplatina a jej analógy spôsobujú zlyhanie vaječníkov a poškodenie chromozómov. Vinkaalkaloidy indukujú aneuploidiu a poškodené oocyty by mohli mať za následok malformáciu plodu. Antimetabolity typu metotrexát a cytarabín a ich mutagénne účinky na gonády nie sú dosiaľ dostatočne preskúmané. Antracyklínové antibiotiká doxorubicín a bleomycín sú mutagénne špecificky pre ženy. Etopozid indukuje pericentrické lézie a aneuploidiu v oocytoch. Čo sa týka najčastejšie používaných režimov, ABVD má priemerné riziko vzniku POF – menej ako u 10 % žien v reprodukčnom veku, BEACOPP u viac ako 50 %, HSCT – prípravný režim pred transplantáciou s celotelovým ožiarovaním až u 70 – 100 %, CHOP u 5 %, hyper CVAD u 14 % žien (tabuľka 2).

### Biologické látky

Ďalším typom terapie sú monoklonálne protilátky a rastové faktory. Vzhľadom na ich relatívne krátke používanie v klinickej praxi existuje len obmedzený počet publikácií týkajúcich sa potenciálnej gonadotoxicity týchto látok. Štúdie na zvieratách neodhalili škodlivé účinky najčastejšie používaného rituximabu na reprodukčné orgány.

**Tabuľka 2.** Predpokladané riziko gonadálnej dysfunkcie (4)

	Lieky	Režimy
<b>Vysoké riziko</b>	cyklofosfamid prednizón	MOPP: nitrogen-mustard, vinkristín, prokarbazín
	ifosfamid	BEACOPP: bleomycín, etopozid, adriamycín, cyklofosfamid, onkóvin, prokarbazín, prednizón
	busulfan	HSCT: transplantácia krvotvorných buniek
	dakarbazín	TBI: celotelové ožiarenie
	chlorambucil	
	prokarbazín	
<b>Intermediárne riziko</b>	melfalan	
	chlormetín	BEP: bleomycín, etopozid, cisplatina
	cisplatina	ABVD: doxorubicín, bleomycín, vinblastín, dakarbazín
	karboplatina	Hyper CVAD: cyklofosfamid, vinkristín, adriablastina, dexametazón
<b>Nízke riziko</b>	doxorubicín	
	vinkristín	
	vinblastín	
	metotrexát	
	daktinomycín	
	merkaptopurín	
	bleomycín	

**Tabuľka 3.** Vplyv dávky žiarenia na vznik ovariálneho zlyhania (2)

Ovariálna dávka (cGy)	Riziko ovariálneho zlyhania	
	ženy vo veku 15-40 rokov	ženy vo veku > 40 rokov
< 60	bez zvýšeného rizika	bez zvýšeného rizika
150	minimálne zvýšené riziko	mierne zvýšené riziko
250-500	60% riziko sterility, u časti prechodná amenorea	100% riziko
500-800	60 – 70% riziko sterility, u časti prechodná amenorea	100% riziko
> 800	100% riziko sterility	100% riziko

### Rádioterapia

Neoddeliteľným typom liečby lymfómov je rádioterapia (RAT). Gonadálne poškodenie závisí predovšetkým od kumulatívnej dávky, lokality ožarovaného poľa (celotelové ožiarenie, abdominálne, pelvické, spinálna RAT, CT radiácia pri vyšetrovaniach) a veku pacientky (tabuľka 3).

Ženy vo veku 40 a viac rokov v čase liečebného procesu majú menší počet zostávajúcich oocytov, čím sú vystavené väčšiemu riziku poškodenia a stačí dávka 5 – 6 Gy radiácie na oblasť panvy, aby spôsobila trvalé ovariálne zlyhanie. Vystavovanie vaječníkov vysokým dávkam ožarovania môže mať za následok mutagénne, embryotoxické, embryoletálne a teratogénne účinky. Počas ožarovania by sa preto nemalo vykonávať oplodnenie *in vitro*

a oplodnenie vajíčok a malo by sa zabrániť gravidite. Priame ožarovanie môže spôsobiť ireverzibilné zmeny v svalovom tkanive maternice, prietoku krvi a hormonálnej distribúcii endometria, ktorého následkom môže byť vznik non-perceptívneho endometria. Odporúča sa, ak je to možné, aby sa u mladých žien, ktoré ešte nemajú vlastných potomkov, pri RAT chránili gonády a aby sa radiačné pole obmedzilo, prípadne zväžiť chirurgické premiestnenie ovárií z oblasti žiarenia (oophoropexia) na bezpečné miesto.

Pacientky, ktoré podstúpili RAT, majú vyšší počet pôrodných komplikácií v porovnaní so všeobecnou populáciou: spontánne potraty v 38 % oproti 12 %, predčasný pôrod v 62 % oproti 6 % a dojčatá s nízkou pôrodnou hmotnosťou v 62 %

vs. 6 %. Z výsledkov štúdií sa odporúča odložiť plánovanie tehotenstva o jeden rok po ukončení RAT (2).

### Opatrenia na ochranu ženskej fertility

Pri diagnóze malignity sa musia do plánov na zachovanie fertility brať do úvahy priority jednotlivých pacientok spolu s odporúčanou stratégiou liečby. Pacientky sa môžu rozhodnúť oddialiť liečbu, ak to daný stav dovoľuje, aby podstúpili aspoň jeden cyklus hormonálnej stimulácie, po ktorom nasleduje kryokonzervácia buď zrelých oocytov, alebo embryí (5).

### Kryokonzervácie dospelých oocytov

Odber a kryokonzervácia oocytov sa môžu vykonávať po stimulácii gonadotropínom alebo bez nej po maturácii *in vitro*. Oocytárne bankovníctvo je problematickejšie ako konzervovanie spermii alebo embryí. Prvou prekážkou je vysoká citlivosť oocytov na chlad, čo spolu s účinkom kryokonzervačných činidiel môže zhoršiť už aj tak vysoký výskyt aneuploidie v ľudských oocytoch. Nevýhoda tohto spôsobu je, že pacientky nemajú často viac ako jednu možnosť zberu oocytov pred nástupom potenciálne sterilizačnej liečby. Úspešnosť metódy však závisí na celkovom počte zozbieraných vajíčok, menej ako 10 oocytov dáva veľmi nízke šance na úspešné oplodnenie a graviditu. Celková živá pôrodnosť z kryokonzervovaného oocytu je asi 2 %, čo je oveľa menej ako pri *in vitro* fertilizácii (IVF) s použitím čerstvých oocytov. Miera tehotnosti sa pohybuje okolo jednej tretiny až štvrtiny úspešnosti v porovnaní s nezmrazenými oocytmi. Problémy s kryokonzerváciou zahŕňajú rôzne optimálne časy ekvibrácie pre oocyt a jeho menšie kumulárne bunky. Oocyty môžu byť získané z nestimulovaných vaječnikov aj u detí, aj keď je zber nákladný a riskantný, môže sa často opakovať. Metóda je výhodná pre ženy a dievčatá, ktoré nemajú partnera, avšak použitie je vekovo limitované, v Európe väčšinou do 50 rokov veku a čas skladovania nie je obmedzený. Aj napriek tomu, že z tejto možnosti sa na celom svete narodilo približne 100 detí (2), kryokonzervácia zrelých oocytov sa v súčasnosti stále považuje za experimentál-

nu (6). Môže sa vykonávať v príslušných centrách pre asistovanú reprodukciu (7). Najefektívnejší postup však potrebuje ďalší výskum a následný pokrok v kryotechnológii. Prírodný cyklus IVF bez použitia exogénnej hormonálnej stimulácie je takisto možnosťou voľby u pacientok v partnerskom vzťahu, ktorým stav nedovoľuje užívanie vysokých dávok hormónov, aj keď úspešnosť tejto techniky je stále nízka (15).

### Kryokonzervácia embrya

Je to osvedčená metóda nezávislá od funkcie gonád po liečbe. Ľudské embryo je veľmi odolné proti poškodeniu spôsobenému kryokonzerváciou. Miera prežitia embryí je v rozsahu 35 – 90 %, zatiaľ čo miera implantácie je medzi 8 % a 30 %. Ak je použitých viac embrií, kumulatívna pravdepodobnosť tehotenstva je 60 %, pravdepodobnosť živonarodenia dieťaťa klesá s vekom ženy. Tento prístup vyžaduje ovariálnu stimuláciu a oplodnenie *in vitro* za účasti mužského partnera (8) a môže spôsobiť ovariálny hyperstimulačný syndróm, resp. v malej miere nádory s estrogénovými receptormi. Malé percento ľudí, ktorí prežili rakovinu, sa ešte vrátilo na užitie svojich embryí (5).

### Hormonálna terapia

Viacero malých štúdií hodnotilo užitočnosť liečby analógom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH-a) na zachovanie ovariálnej funkcie počas cytotoxickej liečby. Bolo navrhnuté, aby sa ovariálny vývoj folikulov v pokojovom stave potlačil supresiou gonadotropínov, čím sa navodí stav podobný prepupertálnym dievčatám, ktorých ovariálne funkcie sú menej náchylné na cytotoxickú chemoterapiu – vytvára pseudopupertálny hormonálny stav a redukovanú utero-ovariálnu perfúziu. Sporom však ostáva, či vaječník môže byť naozaj chránený počas liečby pomocou GnRH-a vytvorením dočasnej menopauzy. Blumenfeld et al. (2) v malých štúdiách preukázali, že agonisty GnRH sú dobre tolerované a môžu chrániť dlhodobú funkciu vaječnikov. Uvedli priaznivé účinky liečby GnRH na funkciu vaječnikov u 55 pacientok s lymfómom, ktoré dostávali chemoterapiu.

Druhou, aj keď stále experimentálnou stratégiou, napriek výskumným

snahám, je supresia ovárií s analógmi hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRHa) počas chemoterapie. Použitelnosť v praxi je otázkou budúcnosti, pretože zatiaľ je niektorými medzinárodnými smernicami týkajúcimi sa účinnosti tejto stratégie, ako aj pre chýbajúce suficientné údaje o plodnosti, tehotenstve a živonarodených deťoch považovaná za nedostatočnú (9).

Malé pozorovacie štúdie naznačujú, že perorálne kontraceptívne lieky môžu pomôcť zachovať funkciu vaječnikov pri podávaní počas chemoterapie (10). Výsledky sú však kontroverzné a jedným z možných vysvetlení môže byť to, že perorálne kontraceptíva úplne neukončujú hormonálnu aktivitu gonád.

### Transpozícia vaječnikov

Laterálna transpozícia vaječnikov (oophoropexia) na ich odstránenie z oblasti panvového žiarenia je možnosťou, ktorá zachováva funkciu vaječnikov približne u polovice žien liečených na Hodgkinov lymfóm (HL). Ovária sa chirurgicky posunú približne 3 cm nad hranicu radiačného poľa, čo môže zredukovať ovariálnu dávku žiarenia o 5 – 10 %. Výkon sa môže realizovať laparoskopicky a nedochádza k oddialeniu RAT. Táto metóda môže zachovať ovariálnu funkciu približne u 85 % pacientok pod 40 rokov s normálnou ovariálnou rezervou (11).

### Vplyv liečby lymfómom na mužskú fertilitu

Existuje niekoľko faktorov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť mužskú fertilitu. Narušenie osi hypotalamus – hypofýza – gonády, poškodenie germinálneho epitelu a depresia hormónov súvisiaca s diagnózou nádorového ochorenia. Nedávne štúdie ukázali, že integrita DNA spermii sa mení už pred začatím liečby lymfómu. Iniciátorom indukcie mutagénnych účinkov sú systémové prejavy nádorov, ako je horúčka, ktorá priamo ovplyvňuje parametre semena. Samotná malignita je spojená so zvýšeným katabolickým stavom, malnutríciou, zvýšením stresových hormónov a poklesom hladiny hypofyzárnych gonadotropínov, čo môže mať priamy vplyv na fertilitu. Mnohí muži s HL mali už pred liečbou azoospermii (8 %) a iba 30 % pacientov malo normálny počet spermii, 70 % preukázalo abnormality spermii už pred nástupom liečby a po liečbe u niektorých

**Tabuľka 4.** Hraničné kumulatívne dávky cytostatík s vysokým rizikom azoospermie (11)

Cytostatikum	Hraničné kumulatívne dávky cytostatík s vysokým rizikom azoospermie
Karmustín	1 g/m <sup>2</sup>
Lomustín	500 mg/m <sup>2</sup>
Chlorambucil	1,4 g/m <sup>2</sup>
Cisplatina	500 mg/m <sup>2</sup>
Cyklofosfamid	19 g/m <sup>2</sup>
Melfalan	140 mg/m <sup>2</sup>
Prokarbazín	4 g/m <sup>2</sup>

došlo k zlepšeniu spermiogramu. Zapojený je aj imunologický mechanizmus vznikom poruchy rovnováhy medzi subpopuláciami T lymfocytov, ktoré môžu byť príčinou dyspermie u pacientov s HL. U pacientov, ktorí podstúpili systémovú RAT a CHT, bolo pozorované poškodenie DNA spermií počas dvoch rokov po ukončení liečby. U mužov možno gonádovú toxicitu preukázať: testikulárnou biopsiou, analýzou sérových hormónov a analýzou semena (11).

### Chemoterapia

Spermatogenéza je mimoriadne citlivá na škodlivé účinky systémových terapií. Často sa vyvíja oligospermia alebo azoospermia. Pretože cytotoxická liečba sa zameriava na tkanivá s vysokou rastovou frakciou, spermatogenéza sa môže po liečbe ochorenia zhoršiť. Po chemoterapii sa u väčšiny mužov vyskytujú nízke hladiny spermií (oligospermia) alebo žiadne spermie (azoospermia). Okrem toho aj Leydigove bunky môžu byť suprimované CHT, čo vedie k nízkej hladine testosterónu. Tieto stavy môžu pretrvávajú dlhý čas a môžu byť trvalé. Niektoré cytostatiká spôsobujú sterilitu s väčšou pravdepodobnosťou, zatiaľ čo u novších foriem chemoterapie býva oveľa nižšia dlhodobá toxicita. AA (dusiťkatý yperit, cyklofosfamid, chlorambucil, busulfan, prokarbazín) sú hlavnými príčinami neskorkej testikulárnej toxicity. AA spôsobujú depléciu zárodočného epitelu v semenníkoch a vedú k aplázii zárodočných buniek, čo má za následok ťažkú oligospermia alebo azoospermia v priebehu 90 až 120 dní po liečbe so zlou dlhodobou obnovou (2). Dlhodobú neplodnosť spôsobenú liečbou AA možno očakávať u viac ako 50 % pacientov pri kumulatívnej dávke cyklofosfamidu > 6 g/m<sup>2</sup> a prokarbazínu > 4 g/m<sup>2</sup>.

**Tabuľka 5.** Neskoré nepriaznivé následky rádioterapie aplikovanej v liečbe lymfómov, podľa Oeffingera KC a Hudsonovej MM, 2004, Children's Oncology Group, 2006 (12)

Dysfunkcia gonád	Dávka	
Poškodenie semenníkov	RAT na testes > 6 Gy	kombinácia s mechlóretamínom, prokarbazínom, cyklofosfamidom, ifosfamidom, melfalanom, chlorambucilom, nitrozoureou
Semenotvorné kanáliky	≥ 0,1 Gy	dočasné prerušenie spermatogenézy
Trvanie azoospermie v závislosti od dávky žiarenia	≥ 0,6 Gy	9 – 18 mesiacov
	≥ 1 Gy	30 mesiacov
	2 – 3 Gy	5 rokov
	4 – 6 Gy	permanentná azoospermia
	20 – 30 Gy	trvalé poškodenie Leydigových buniek

Pri dávke cyklofosfamidu medzi 7,5 – 9 g/m<sup>2</sup> nastáva porušenie funkcie spermií, pri dávkach 10 – 19 g/m<sup>2</sup> je už vysoké riziko infertility a pri dávke viac ako 19 g/m<sup>2</sup> nastáva permanentná sterilita (tabuľka 4). AA sú mutagénne vo všetkých štádiách dozrievania mužských ľudských zárodočných buniek, nespôsobujú však prenosné chromozomálne translokácie alebo aneuploidie v kmeňových bunkách. Väčšina mužov, ktorí dostávajú režimy liečby s prokarbazínom, sú trvalo neplodní a zlúčeniny platiny sú hlavnými príčinami poškodenia semenníkov. Dlhodobú neplodnosť spôsobenú liečbou možno očakávať u viac ako 50 % pacientov, ktorí dostávajú kumulatívnu dávku cisplatiny > 0,6 g/m<sup>2</sup>. Vinka alkaloidy spôsobujú aretáciu spermatogenézy, antimetabolity – 5-fluorouracil a 6-merkaptopurín spôsobujú chromozomálne aberácie, inhibítory topoizomerázy sú cytotoxické vo všetkých štádiách spermatogónií. Kombinovaná chemoterapia, napr. režimy MOPP, môže spôsobiť azoospermia u 90 % mužov do 4 rokov po terapii a zvýšenú frekvenciu aneuploidie aj roky po liečbe. Režim ABVD je menej toxický pre spermatogenézu – jedna štúdia ukazuje, že 90 % mužov nemalo žiadnu zmenu v počte spermií jeden rok po liečbe (2).

### Rádioterapia

RAT je toxická pre rozvoj spermií, dokonca aj pri nízkych dávkach.

Vysokodávkové ožarovanie panvovej oblasti môže trvalo poškodiť testikulárnu funkciu a prispieť k erektilnej dysfunkcii. Ionizujúce žiarenie má nepriaznivý vplyv na gonádovú funkciu u mužov všetkých vekových kategórií. Závažnosť poškodenia závisí od veku, dávky, ožarovaného poľa a rozvrhu frakcionácie. Dávky viac ako 4 – 6 Gy môžu spôsobiť trvalé poškodenie spermatogenézy (tabuľka 5). Najnižšie počty

spermií sa demonštrujú 4 – 6 mesiacov po ukončení liečby. Návrat na úroveň pred liečbou nastáva v priebehu 10 – 24 mesiacov. TBI ako súčasť prípravného režimu pred transplantáciou spôsobuje trvalé zlyhanie gonád približne u 80 % mužov. Obnovenie spermatogenézy začína od prežívajúcich kmeňových buniek (spermatogónia typu A) a závisí od dávky žiarenia. Úplné zotavenie sa uskutočňuje v priebehu 9 – 18 mesiacov po ožarení s 1 Gy alebo menej, 30 mesiacov po 2 – 3 Gy a 5 rokov alebo viac pre dávky 4 Gy a vyššie. Je potrebné vziať do úvahy, že muži, ktorí znovu získajú spermatogenézu po liečbe, majú nízky počet spermií, zníženú pohyblivosť a zvýšený výskyt chromozomálnych abnormalít. Po ožarovaní v blízkosti semenníkov sa odporúča antikoncepcia po dobu 1 – 3 rokov. Vek je dôležitým faktorom, ktorý prispieva k obnoveniu reprodukčnej funkcie. U starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť dlhodobej sterility.

### Biologická a chirurgická liečba

Nie je veľa poznatkov o vplyve biologických protilátok, napr. rituximabu alebo proteazómových inhibítorov. Štúdie na myšiacich modeloch naznačujú, že proteazómové inhibítory môžu mať dlhodobý nepriaznivý efekt na koncentrácie spermií a funkciu Sertoliho buniek, čo sa prejaví v perzistentne zvýšených hladinách FSH. Preto sú potrebné ďalšie štúdie na ľudskej populácii. Naproti tomu chirurgický záťah, akým je totálna obojstranná retroperiálna lymfadenektómia, prípadne iné rozsiahle panvové podráždenie, môže spôsobiť anejakuláciu v dôsledku retrográdneho toku semena do močového mechúra (13).

Transplantácia hematopoetických buniek často spôsobuje nezvratné poškodenie semenníkov (38 % v našej po-

pulácii). Táto liečba zvyšuje riziko ireverzibilného poškodenia semenníkov a znižuje pravdepodobnosť obnovenia spermatogenézy, ale incidencia je horšia po režimoch s TBI (1 – 2 %) ako pri BuCY (4 %) alebo Cy (26 %) (14).

### Opatrenia na ochranu mužskej fertility

Udržiavanie plodnosti u mužských pacientov je v posledných troch desaťročiach čoraz úspešnejšie. Najvhodnejšia odporúčaná metóda závisí od veku a zdravotného stavu pacienta.

### Kryokonzervácia spermii

Najlepšou možnosťou na zachovanie mužskej fertility je kryokonzervácia spermii pred liečbou. To je možné bez zjavnej schopnosti oplodnenia. Kryobanking spermii pred chemoterapiou, RAT a operáciou ovplyvňujúcou reprodukčný systém je široko dostupná možnosť, ktorá poskytuje dobré výsledky a poskytuje reálnu šancu na oplodnenie po liečbe, a preto by mala byť pacientom ponúknutá. Tradične sa odporúča odoberať minimálne tri vzorky semena s abstinenciou najmenej 48 hodín medzi vzorkami, ale v prípade potreby sa dajú zozbierať aj v kratšom čase. Spermie sa zhromažďujú masturbáciou, vibráciou penisu, elektroejakuláciou alebo zriedkavo odsávaním jemnou ihlou zo semenníkov. Pravdepodobnosť otcovstva za použitia rozmrazených spermii onkologických pacientov technikami umelého oplodnenia je 33 % – 56 %.

Kryokonzervácia spermii však nie je vždy realizovateľná predovšetkým u pacientov, ktorí potrebujú okamžitú chemoterapiu a v prípade, ak nie sú schopní poskytnúť spermie masturbáciou pre poškodené nervové dráhy, pre poškodený sakrálny plexus a iné neurologické dysfunkcie súvisiace s hypogonadizmom, diabetom a pod. (5).

### Hormonálna liečba a iné možnosti

Keď je mužská infertility výsledkom abnormálnej produkcie hormónov, použitie hormonálnej manipulácie môže viesť k návratu produkcie spermii. Pacienti s retrográdnou ejakuláciou pri chirurgickom alebo radiačnom poškodení hrdla močového mechúra a nervových pletencov

alebo pacienti, ktorí užívajú antidepresíva, môžu byť liečení sympatomimetikami (pseudefedrín a alfa agonisty) alebo zberom moču a jeho následným spracovaním môže byť poskytnutý dostatočný počet spermii. V neúspešných prípadoch sa na dosiahnutie antegrádnej ejakulácie môže použiť elektroejakulácia (EEJ) (2). Keď onkologická liečba spôsobuje ireverzibilnú azoospermii, môže sa ešte vykonať extrakcia tesných spermii (TESE), perkutánná mikrochirurgická epididymálna aspirácia spermii (MESA) alebo aspirácia spermii zo semenníka (TESA) (5).

Z ďalších opatrení je tienie semenníkov pri inguinálnej alebo pelvickej RAT, aj pri abdominopelvickej CT vyšetrení. Nezrelosť semenníkov a náboženské otázky tvoria niekedy prekážky v realizácii niektorej metódy ochrany fertility.

### Reálne možnosti zachovania fertility u mužov a žien

1. Kryokonzervácia spermii je najlepšou možnosťou na zachovanie mužskej fertility ešte pred liečbou a poskytuje dobré výsledky a reálnu šancu na oplodnenie po liečbe.
2. Kryokonzervácia zreleho oocyty je technika, keď sa ovariálnou stimuláciou získavajú oocyty, ktoré sa následne zmrazujú bez oplodnenia. Toto je jediná možnosť, ktorá je k dispozícii pre dospievajúce dievčatá a slobodné ženy. Celý proces vyžaduje odloženie liečby minimálne o 2 – 3 týždne. Miera tehotenstiev je pod 50 %.
3. Kryokonzervácia embryí zahŕňa ovariálnu stimuláciu, odber oocytov, následnú *in vitro* fertilizáciu a kryokonzerváciu najživotiaschopnejších embryí. Technika je vhodná u žien, ktoré sú ochotné podstúpiť oplodnenie IVF spermiami darcu. Miera gravidity po prenose oocytov je viac ako 50 %.

### Experimentálne možnosti zachovania fertility u mužov a žien

1. Testikulárna kryokonzervácia: procedúra zahŕňa chirurgické odobratie testikulárneho tkaniva, jeho zmrazovanie a opätovné implantovanie do ektopického miesta po ukončení terapie.
2. Kryokonzervácia ovariálneho tkaniva: v tomto postupe sa primordiálne foli-

kuly, ktoré obsahujú malé menej diferencované oocyty, chirurgicky odoberajú a slúžia na kryopreparáciu. Na obnovenie plodnosti sa tkanivo rozmrazí a očkuje, aby sa umožnil rast folikulov a dozrievanie oocytov.

Kryokonzervácia testikulárneho aj ovariálneho tkaniva je spojená s teoretickým rizikom kontaminácie nádorovými kmeňovými bunkami a rizikom opätovného zanesenia ochorenia u pacienta, ktorý je v úplnej remisii. Pred odberom gonádového tkaniva sa odporúča PET-CT skenovanie, pretože má dobrú negatívnu prediktívnu hodnotu pre lymfómy. Po rozmrazení a pred opätovným použitím možno kryokonzervované tkanivo analyzovať na dôkaz ochorenia molekulárnymi technikami.

3. Zrenie *in vitro*: tento proces zahŕňa aspiráciu nezrelých oocytov a predpubertálneho testikulárneho tkaniva. Gaméty potom podstúpia *in vitro* zrenie na ďalšie uchovávanie alebo použitie.
4. Gonadálna ochrana prostredníctvom hormonálnej supresie: procedúra zahŕňa hormonálnu supresiu s použitím agonistu hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH) na vyvolanie blokády v gametogenéze. Blok sa obráti neskôr s použitím hormónov a obnoví sa fertilita. Zvieracie modely boli úspešné, ale nemohli byť replikované u ľudí. Cochraneova metaanalýza preukázala svoju účinnosť pri ochrane vaječníkov, hoci štúdia nemohla preukázať štatistický rozdiel v miere tehotenstva. Nevýhodou tejto techniky je potreba začať 10 dní pred liečbou a obávať sa, že môže interferovať s účinnosťou chemoterapie.

### Záver

Narušenie reprodukčných funkcií je závažný neskorý efekt liečby lymfómov, najmä u pacientov v mladšom veku. Pokusy zachovať alebo obnoviť plodnosť u žien, ktoré dostávali chemoterapiu, sú menej úspešné ako analogické opatrenia u mužov. U pacientov s partnermi je kryokonzervácia embryí účinná a dostupná vo väčšine centier pre asistovanú reprodukciu. V súčasnosti neexistuje epidemiologický dôkaz, že je zvýšené percento malformácií

u detí narodených po tom, ako ich rodičia podstúpili liečbu nádorového ochorenia. Chemoterapia počas prvého trimestra naznačuje potrebu ukončenia gravidity, aj keď v niekoľkých prípadoch nezvyšuje riziko malformácie plodu, skôr vedie k predčasnemu pôrodu, spontánnemu potratu a mierne zvyšuje riziko prenatálnych komplikácií (15). Ženy, ktoré nevyžadujú urgentnú liečbu a majú určitú časovú rezervu, môžu podstúpiť cyklus oplodnenia *in vitro* pred liečbou a kryokonzerváciu embryí, aj keď šanca na úspešné tehotenstvo je v dôsledku možnosti vzniku non-perceptívneho endometria stále obmedzená (16). V závislosti od veku pacientov, dávky RAT a CHT by sa mali pokúsiť o splodenie potomka po niekoľkých rokoch, ale nie menej ako 6 – 12 mesiacov po liečbe, pretože percento uspieť v dôsledku možného toxického účinku liečby na rastúce oocyty je veľmi nízke. V priemere sa odporúča odloženie gravidity o 2 – 3 roky po onkologickej liečbe, aby obdobie spojené s najväčším rizikom recidívy uplynulo pred tehotenstvom.

Komplexnosť liečby lymfómu musí v súčasnosti zahŕňať aj opatrenia na zachovanie

fertily u mužov a žien v reprodukčnom veku, vyžaduje si interdisciplinárny prístup a dobrú komunikáciu s pacientom a jeho rodinou.

#### Literatúra

1. Pivetta E, Maule MM, Pisani P, et al. Marriage and parenthood among childhood cancer survivors: a report from the Italian AIEOP Off-Therapy Registry. *Haematologica*. 2011;96(5):744-751.
2. Everaus H. Sterility, Infertility, and Teratogenicity. In: Olver I. (eds) *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship*. Springer, Cham. Published online 26 September 2018.
3. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
4. Kawai K, Nishiyama H. Preservation of fertility of adult male cancer patients treated with chemotherapy. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019;24(1):34-40.
5. Karunakaran P, Malhotra P, et al. Fertility Management for the Hemato-Oncologist. *Indian Society of Hematology and Blood Transfusion* 2018. Published online: Jan-Mar 2018;34(1):13-18.
6. Radhakrishnan V, Kapoor G, et al. Management of Hodgkins Lymphoma: ICMR Consensus Document. *Indian J Pediatr*. 2017;84(5):371-381.
7. Lee SJ, Schover LR, Patridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):2917-2931.
8. Patel B, Rossi B. Preserving fertility in young patients with lymphoma: an overview. 2014;2015(5):1-15.
9. Maltaris T, Sulfert R, Fishl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130(2):148-155.
10. Behringer RR, Eakin GS, Renfree MB. Mammalian diversity: gametes, embryos and reproduction. *Reprod Fertil Dev*. 2006;18(1-2):99-107.
11. Sabanegh Jr, Edmund S. *Cancer and fertility*. Springer International Publishing Switzerland, 2016. ISBN 978-3-319-27711-0.
12. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Guideline: Version 5.0. Monrovia, CA: Children's oncology group, October 2018. Available on-line: <www.survivorshipguidelines.org>.
13. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2500-2510.
14. Dar S, Orvieto R, Levron J, et al. IVF outcome in azoospermic cancer survivors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;220:84-87.
15. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a practice committee opinion. *Fertil Steril*. 2007;88:1495-1496.
16. Bajpai J, Majumdar A, et al. Practical consensus recommendations on fertility preservation in patients with breast cancer. *South Asian J Cancer* 2018;7(2):110-114.

#### MUDr. Natália Štecová

Klinika hematológie a onkohematológie, UNLP  
Trieda SNP 1, 040 11 Košice  
stecova@unlp.sk