

Dane epidemiologiczne wskazują na stały wzrost zachorowalności na nowotwory. Dotyczy on również młodych pacjentów, dla których ważnym problemem staje się zachowanie płodności po leczeniu onkologicznym. Praktycznie każda metoda leczenia nowotworów, tj. chirurgia, radioterapia, chemioterapia może zagrażać płodności. Chirurgia jest podstawową metodą leczenia onkologicznego i często prowadzi do uszkodzenia narządów płciowych lub wtórnego hipogonadyzmu, będącego przyczyną niepłodności. Leczenie chirurgiczne nowotworów jajnika, macicy, jąder, sromu polega na usunięciu chorego narządu. Gonady usuwane są także w związku z umiejscowieniem w nich przerzutów nowotworowych. W trakcie zabiegów chirurgicznych w obrębie miednicy może dojść również do uszkodzenia nerwów i impotencji. Radioterapia może prowadzić do niepłodności, gdy gonady znajdują się w obszarze pól napromieniowanych. Stopień uszkodzenia funkcji gonad zależy od lokalizacji pól, całkowitej dawki i wieku pacjenta. Chemioterapia jest skuteczną metodą leczenia raka jądra, ziarnicy, niektórych chłoniaków i białaczek. Ma zastosowanie w leczeniu skojarzonym wielu innych nowotworów. Zaburzenia płodności wywołane cytostatykami występują zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, przy czym u mężczyzn występuje większe ryzyko trwałej niepłodności. U kobiet w wieku 40–50 lat, częściej niż u młodszych, zanik miesiączki po chemioterapii ma charakter stały. Nasilenie wszystkich tych zmian zależy od wieku chorych, rodzaju, intensywności i czasu trwania leczenia. Leki alkilujące, a szczególnie cyklofosfamid, są szczególnie niebezpieczne dla przyszłej płodności.

Również sama choroba nowotworowa wpływa na pogorszenie funkcji rozrodczych, co wykazano w analizach u pacjentów z chorobą Hodgkina czy rakiem jądra.

**Słowa kluczowe:** niepłodność, onkologia, chemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne.

# Niepłodność w onkologii – wybrane zagadnienia

## Część I. Przyczyny zaburzeń płodności

*Oncology and infertility: selected issues*

*Part I. What causes fertility disorders?*

Małgorzata Mazur-Roszak, Piotr Tomczak, Maria Litwiniuk, Janina Markowska

Klinika Onkologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Wstęp

Postęp w leczeniu chorób nowotworowych prowadzi do wydłużenia czasu życia pacjentów i poprawy jego jakości. Częściej również uzyskuje się trwałe wyleczenia. Nadal jednak leczenie onkologiczne jest związane z występowaniem licznych niepożądanych objawów ubocznych. Jednym z możliwych powikłań jest niepłodność. Problem ten dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn, i wydaje się nabierać wagi – z jednej strony w związku z poprawą wyników leczenia, z drugiej z rosnącymi oczekiwaniami pacjentów. Praktycznie każda z rutynowych metod leczenia nowotworów – chirurgia, radioterapia, chemioterapia lub hormonoterapia – może zagrażać płodności.

### Wpływ leczenia chirurgicznego na płodność

Chirurgia jest podstawową metodą leczenia onkologicznego i często prowadzi do uszkodzenia narządów płciowych lub wtórnego hipogonadyzmu, będącego przyczyną niepłodności. Leczenie chirurgiczne nowotworów jajnika, macicy, jąder, sromu, polega na usunięciu chorego narządu. Stopień uszkodzenia płodności zależy od rozległości zabiegu operacyjnego.

Gonady są usuwane również w związku z umiejscowieniem w nich przerzutów nowotworowych. W jajniku najczęściej występują przerzuty endometrium, chociaż, biorąc pod uwagę wiek zachorowania na ten nowotwór, nie dotyczy go problem niepłodności. Przerzuty do jajników mogą dawać także raki: piersi, żołądka (guz Krukenberga), jelita cienkiego oraz wyjątkowo jelita grubego [1]. Przerzuty nowotworowe do jąder obserwuje się rzadko. Możliwe jest natomiast ich zajęcie przez zmiany naciekowe w przebiegu niektórych nowotworów układowych, np. chłoniaków.

Innym wskazaniem do usuwania gonad jest hormonoterapia ablacyjna – najstarsza forma leczenia hormonalnego. W 1896 r. chirurg z Glasgow, George Beatson, opisał regresję raka piersi po wycięciu jajników. Chociaż w tamtych czasach nie znano budowy i roli hormonów, z powodzeniem zaczęto stosować kastrację w leczeniu młodych kobiet [2]. Kastracja chirurgiczna jest nadal wykonywana u chorych z nowotworami hormonozależnymi. Stosuje się ją w leczeniu raka piersi i prostaty. Od kilku lat możliwe jest zastąpienie kastracji chirurgicznej lub radiacyjnej metodą farmakologiczną.

Inny problem stanowi profilaktyczne wycięcie gruczołów piersiowych i jajników u nosicieli mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2*. U nosicieli tych mutacji ryzyko wystąpienia raka piersi do 70. roku życia zawiera się w granicach 55–85 proc., a raka jajnika 15–65 proc. Ryzyko to jest tak duże, że w niektórych ośrodkach nosicielkom tych mutacji proponuje się profilaktyczne usunięcie jajników i piersi. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca profilaktyczne wycięcie zarówno jajników, jak i jajowodów [3]. Zwrócono bowiem

The surveillance data indicate that the number of young patients with neoplastic diseases is gradually increasing. Many of those patients are concerned about the impact of their disease and the proposed therapy on their fertility.

Practically, each type of cancer therapy including surgery, radiation treatment, chemotherapy or hormonal treatments, can affect the gonadal function.

Surgery, the oldest proven treatment of cancer, consists in the removal of the affected organ. The surgical treatment of genitourinary cancers may have a direct effect on fertility. Sometimes, due to metastasis, the gonads are also removed. Finally, pelvic surgery (in patients with bladder, rectal, prostate, or testicular cancer) may damage the nerves, thus resulting in impotence.

The radiation therapy may affect fertility when the gonads are situated in the irradiation field. The degree of the damage to the function of the gonads depends on the location of the irradiation fields, the total dose and the patient's age.

Chemotherapy is an effective treatment method of testicular cancer, Hodgkin's disease, some lymphomas and leukemias. It is also part of therapy used in many other cancers (for example breast cancer). The fertility disorders after chemotherapy concern both males and females, although there is a greater risk for the man to suffer from permanent sterility. The impact of chemotherapy on the gonads is a function of the type of the chemotherapy administered, the cumulative dose, and the age of the patient. Alkylating agents, notably cyclophosphamide, are most clearly associated with the gonadal dysfunction. Younger women are less likely to develop permanent amenorrhea after chemotherapy.

It should be emphasized, however, that the fertility of patients with cancer can be depleted because of the disease itself.

**Key words:** infertility, oncology, chemotherapy, radiotherapy, surgery.

uwagę na fakt rozwoju raka otrzewnej, przypominającego raka jajników, po profilaktycznym wycięciu jedynie jajników [4, 5]. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko występowania nowotworu o 90 proc., lecz pomimo niewątpliwej skuteczności budzi wiele kontrowersji, gdyż u młodszych kobiet wiąże się z nieodwracalną utratą płodności. Rozwój technik analizy genetycznej, jaki się dokonał w ostatnich latach, stwarza szanse na szybkie wprowadzenie powszechnie dostępnych testów do określania nosicielstwa mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Może to się wiązać z szeregiem problemów nie tylko natury medycznej, ale również prawnej i psychologicznej [6, 7].

Chirurgiczne interwencje z powodu pierwotnych i przerzutowych guzów podwzgórza, przysadki lub nadnerczy mogą zainicjować powstanie wtórnego hipogonadyzmu. Manipulacje w zakresie tych gruczołów zaburzają wzajemne zależności w osi podwzgórze-przysadka-gonady i w konsekwencji prowadzą do niepłodności.

Postępowanie chirurgiczne (przy zachowaniu płodności) może również utrudniać lub uniemożliwiać naturalne zapłodnienie. Sytuacja taka ma miejsce, np. po operacji raka jądra, jelita grubego, prostaty czy pęcherza moczowego z towarzyszącym wycięciem węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Powyższe działania mogą poprzez uszkodzenie włókien nerwowych prowadzić do dysfunkcji w postaci zaburzenia erekcji, wstecznej ejakulacji, impotencji lub braku orgazmu [8].

Leczenie chirurgiczne, nawet jeśli nie prowadzi do bezpłodności, jest często przyczyną zmian o charakterze anatomicznym, hormonalnym i psychologicznym, związanych z utratą integralności własnego ciała.

### Niepłodność po radioterapii

Radioterapia jest metodą leczenia, której działanie opiera się na różnicy we wrażliwości na promienie jonizujące pomiędzy komórkami nowotworowymi a komórkami prawidłowymi. Gonady są bardzo wrażliwe na promieniowanie jonizujące i zaliczane są w radioterapii do narządów krytycznych. Wpływ promieniowania jonizującego na płodność ma znaczenie wtedy, gdy gonady znajdują się w obszarze pól napromienianych. Sytuacja taka ma miejsce w leczeniu raka jajnika, raka trzonu i szyjki macicy, chłoniaków ziarnicznych i nieziarnicznych, nowotworów jelita grubego, niektórych lokalizacji mięsaków kości, nowotworów zarodkowych jąder i raka prostaty.

Popromienne uszkodzenie jąder wiąże się z degeneracją komórek płciowych. Przy jednorazowej dawce mniejszej niż 6 Gy uszkodzenie może być odwracalne [9]. Czas powrotu do prawidłowego funkcjonowania generatywnego jądra – podobnie jak stopień zaniku komórek płciowych – zależy od dawki i czasu napromieniania. Radioterapia w dawkach frakcjonowanych powoduje większe uszkodzenie gonad niż dawka pojedyncza (inaczej niż w przypadku pozostałych narządów, gdzie frakcjonowanie dawki redukuje stopień ich uszkodzenia). Dawki frakcyjne pomiędzy 0,15 a 0,5 Gy powodują oligospermię (spadek liczby plemników poniżej 20 mln/ml). Największe popromienne uszkodzenie plemników występuje między 4. a 6. mies. po zakończeniu leczenia. Efekt uszkodzenia nasienia ustępuje po 10–18 mies. Dawki frakcyjne powyżej 0,6 Gy powodują azoospermię (brak plemników w ejakulacie), której czas trwania zależy od wielkości dawki całkowitej. Przy dawce całkowitej mniejszej niż 1,0 Gy powrót funkcji jąder następuje w ciągu roku, przy dawce ok. 2 Gy powrót funkcji jąder ma miejsce w czasie 2,5–3,5 lat. Dawka całkowita radioterapii frakcjonowanej większa niż 2,5 Gy wywołuje przedłużającą się i najczęściej stałą azoospermię. Pojedyncza dawka 8 Gy lub frakcjonowane dawki 12 Gy przy całkowitym napromienianiu ciała z następowym przeszczepem szpiku są również przyczyną trwałej azoospermii.

Napromienianie jąder zmniejsza również produkcję androgenów. Dawki 30 Gy stosowane w leczeniu *carcinoma testis in situ* powodują wyraźną redukcję poziomu testosteronu. Dawki poniżej 20 Gy wydają się nie wywierać

**Tab. 1.** Stopień stałego uszkodzenia funkcji jajnika w zależności od wieku pacjentki [8]**Table 1.** Incidence of permanent ovarian failure (proc.) [8]

	<20. roku życia	20.–35. roku życia	35.–45. roku życia	>45. roku życia
Pelvis: 4–5 Gy	<10,00 proc.	40,00 proc.	90,00 proc.	95,00 proc.
Total body: 10 Gy	40,00 proc.	75,00 proc.	100,00 proc.	100,00 proc.

istotnego efektu na poziom testosteronu. Dawki 2–6 Gy przy leczeniu raka prostaty także nie powodują znaczących klinicznie spadków poziomu testosteronu. Natomiast impotencja po tym leczeniu jest prawdopodobnie rezultatem uszkodzenia naczyń krwionośnych [8].

Uważa się, że przy użyciu nowoczesnych technik radioterapii, dawki na pole okołoaortalne mniejszej niż 30 Gy i przy osłonięciu jąder, osłabienie płodności jest mało prawdopodobne [10].

U kobiet stopień uszkodzenia funkcji gonad zależy przede wszystkim od lokalizacji pól, całkowitej dawki i wieku pacjentki (tab. 1.) [8]. Dawka kastracyjna stosowana u pacjentek z rakiem piersi wynosi 15 Gy. Pozwala na całkowite wyłączenie czynności dokrewnej i zniesienie funkcji rozrodczych jajników. Przy napromienianiu węzłów okołoaortalnych można uniknąć efektu kastracyjnego, stosując operacyjne techniki repozyycji jajników [11, 12].

Do zaburzeń hormonalnych, w efekcie których mogą wystąpić zaburzenia płodności, określane mianem wtórnego hipogonadyzmu, dochodzi w przypadku napromieniania przysadki i okolic podwzgórza. U dojrzałych płciowo pacjentów z powodu tej metody leczenia obniża się poziom LH i FSH, przy czym uszkodzenie to wzrasta z dawką i czasem trwania radioterapii. Po 5 latach od zastosowania dawki 20 Gy spadek wartości LH i FSH jest obserwowany u 33 proc. pacjentów, natomiast przy dawkach 35–49 Gy – u 66 proc. pacjentów [8].

### Zaburzenia płodności po chemioterapii

Do częstych zaburzeń płodności dochodzi również u chorych leczonych cytostatykami. Zaburzenia takie występują zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, głównie w postaci zaburzeń hormonalnych, prowadzących do obniżenia libido chorych i fizjologicznych zdolności do rozrodu. Nasilenie tych zmian zależy od wieku chorych, rodzaju, intensywności i czasu trwania leczenia [13]. Dobre rokowanie na odzyskanie płodności mają pacjenci, którzy przed rozpoczęciem leczenia nie ukończyli 30. roku życia. U chorych pomiędzy 30. i 40. rokiem życia standardowa chemioterapia u ok. połowy pacjentów prowadzi do trwałych zaburzeń płodności i odsetek ten wzrasta wraz z wiekiem pacjenta. U chorych leczonych systemowo po 40. roku życia leczenie z reguły nieodwracalnie prowadzi do trwałej niepłodności oraz objawów menopauzy i andropauzy.

Większość stosowanych cytostatyków to środki, które na drodze różnych mechanizmów uszkodzają DNA komórki nowotworowej. Odbywa się to m.in. przez bezpośrednie zahamowanie syntezy DNA, zablokowanie podziałów komórkowych, wpływ na wrzeciono kariokinetyczne, inhibicję topoizomerazy 1 i 2 oraz pośrednie zaburzenie syntezy

DNA w następstwie zablokowania funkcji odpowiednich enzymów. Wszystkie te mechanizmy prowadzą zarówno do zaburzenia procesu spermatogenezy, jak i zaburzenia czynności dokrewnej gonad. W mniejszym stopniu uszkodzeniu ulegają komórki jajowe, ponieważ przez dłuższą część cyklu są w *spoczynku* (w stadium diplotenu profazy pierwszego podziału mejotycznego) i dopiero w okresie jajeczkowania (ok. 14. dnia cyklu) oocyt w dominującym pęcherzyku przechodzi do metafazy drugiego podziału mejotycznego, stając się tym samym dojrzałą komórką jajową, która ma krótką żywotność i jeśli nie zostanie zapłodniona w czasie 12 godz. po owulacji, obumiera [14].

Chemioterapia jest skuteczną metodą radykalnego leczenia raka jądra, ziarnicy, niektórych chłoniaków i białaczek. Schorzenia te szczególnie często występują u ludzi młodych. Cytostatyki stosowane w leczeniu tych chorób uszkodzają – obok komórek nowotworowych – komórki germinalne, cechujące się wysoką aktywnością mitotyczną i mejotyczną.

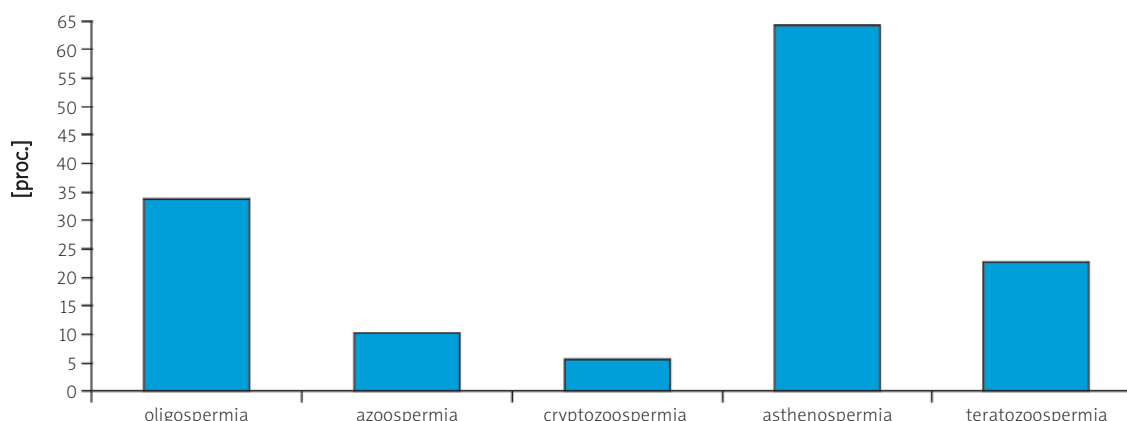
Wykazano, że u chorych z rakiem jądra przy dawkach cisplatiny mniejszych niż 400 mg/m<sup>2</sup> produkcja spermy i funkcja endokryjna były uszkodzone w sposób odwracalny. Jednak przy dawkach większych dochodziło do utraty egzokrynych i endokrynych funkcji gonad [11].

Nowotworem często występującym u kobiet w wieku rozrodczym jest rak piersi. U większości pacjentek po leczeniu operacyjnym stosowana jest chemioterapia uzupełniająca. W ramach tego leczenia powszechnie stosowane są dwa schematy: CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) lub AC (doksorubicyna, cyklofosfamid). W badaniu, w którym porównano wpływ na funkcje rozrodcze schematu CMF i AC wykazano, że zanik miesiączki u kobiet w średnim wieku 40 lat, stosujących schemat CMF, występował z częstością 71 proc., natomiast u leczonych AC u 38 proc. Leki alkilujące, szczególnie cyklofosfamid są szczególnie niebezpieczne dla płodności [12].

### Inne przyczyny zaburzeń płodności

Zaburzenia płodności w chorobach nowotworowych występują także w związku z samą chorobą. Suboptymalna spermatogeneza stwierdzana jest już przed leczeniem u pacjentów z chorobą Hodgkina czy rakiem jądra. W przeprowadzonym w Czechach badaniu porównano spermę grupy pacjentów chorych na raka ze spermą osób zdrowych. Przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego zamrożono nasienie 215 pacjentów. Byli to chorzy z rakiem jądra, ziarnicą, chłoniakami, mięsakami. Rezultaty porównano z grupą kontrolną 84 mężczyzn, którzy byli dawcami spermy. Tylko u 2,8 proc. pacjentów chorych na raka stwierdzono normospermie. U 73 pacjentów (33,9 proc.) stwierdzono ciężką oligospermie, u 22 pacjentów (10,2 proc.) azospermie, u 12 (5,6proc.) kryptozoospermie (znaczný niedobór plemników

## Odsetek pacjentów z określoną patologią nasienia w proc.



**Ryc. 1.** Zaburzenia jakości nasienia u pacjentów z chorobą nowotworową stwierdzone przed leczeniem onkologicznym [13]

**Fig. 1.** Sperm pathologies among cancer patients before therapy [13]

w nasieniu), u 138 (64,2 proc.) – astenospermię z zaburzeniem ruchliwości (mniej niż 50 proc. plemników z ruchem postępowym lub poniżej 25 proc. z ruchem liniowym) i u 49 pacjentów (22,8 proc.) – teratozoospermię (mniej niż 30 proc. plemników z prawidłową morfologią główki) (ryc. 1). Parametry jakości spermy (stężenie, ruchliwość i morfologia) były znacząco niższe ( $p < 0,001$ ) niż u grupy kontrolnej [15].

Podobną ocenę przeprowadzono w ośrodku niemieckim, gdzie u chorych na ziarnicę złośliwą sprawdzano, czy pierwotne uszkodzenie gonad jest związane z toksycznym efektem chemioterapii, czy samej choroby. Jakość spermy i stan hormonalny oceniano u 158 pacjentów w wieku 16–52 lat. Badanie to wykazało, że 70 proc. pacjentów miało nieprawidłowości nasienia przed rozpoczęciem leczenia, a wykonane analizy – że stopień zaawansowania choroby mógłby być czynnikiem prognostycznym ciężkich defektów płodności. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy poziomem gonadotropin przed leczeniem a stanem płodności [16]. Powyższe badania wskazują, że pacjenci chorzy na nowotwory mają znacząco wyższą częstość patologii spermy niż osoby zdrowe, przy czym większość ciężkich uszkodzeń dotyczy chorych na raka jądra.

Coraz większe rozpowszechnianie się chorób nowotworowych powoduje, że problem niepłodności jako następstwa terapii onkologicznej staje się bardzo istotnym zagadnieniem. Rutynowo stosowane metody leczenia przeciwnowotworowego oraz sama choroba wywołują zaburzenia płodności. Dlatego wszyscy pacjenci, zwłaszcza w wieku rozrodczym, powinni być rzetelnie poinformowani o niekorzystnym wpływie leczenia onkologicznego na funkcje rozrodcze.

#### Piśmiennictwo

1. Sajdak S, Spaczyński M, Kędzia H, Obrębowska A. Nowotwory jajnika. W: Ginekologia. Słomko Z (red.). PZWL, Warszawa 1997; 555-66.
2. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; ii: 104-7.
3. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące ryzyka dziedzicznie uwarunkowanego zachorowania na raka gruczołu sutkowego i jajnika. *Ginekologia po dyplomie* 2004; 6: 53-4.

4. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001; 195: 451-6.
5. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 341-5.
6. Kauff ND, Satagopan JM, Robson M, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-15.
7. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
8. Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipschutz LL. Gonadal Dysfunction. W: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Vincent T. de Vita (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 2923-36.
9. Skrzypczak J, Jędrzejczak P, Kurpisz M, Szymanowski K. Niepłodność. W: *Ginekologia*. Słomko Z (red.). PZWL, Warszawa 1997; 598-658.
10. DeSantis M, Albrecht W, Holtl W, Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 864-5.
11. Kan MT, Oktay K, Goldstein K, Rosenwaks Z. Current options for fertility preservation for patients undergoing treatment for malignancy. *Am Soc Clin Oncol* 2001; 291-4.
12. Moore A. Male and female fertility: the effects of cancer therapy. *Am Soc Clin Oncol* 2001; 287-90.
13. Pawlicki M, Rolski J, Wilczyńska B. Odległe powikłania leczenia systemowego nowotworów. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red.). Borgis, Warszawa 2001; 518-33.
14. Warenik-Szymankiewicz A. Endokrynologia ginekologiczna. W: *Ginekologia*. Słomko Z (red.). PZWL, Warszawa 1997; 197-253.
15. Crha I, Ventruha P, Petrenko M. Cryopreservation of sperm before neoplasm therapy – 7 years' experience. *Ceska Gynekol* 2002; 67: 324-8.
16. Rueffer U, Breuer K, Josting A. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001; 12: 1307-11.

#### Adres do korespondencji

lek. **Małgorzata Mazur-Rozsak**  
 Oddział Chemioterapii  
 Klinika Onkologii  
 Akademia Medyczna  
 ul. Łąkowa 1/2  
 61-878 Poznań  
 tel. +48 61 854 90 19  
 faks +48 61 854 90 72  
 e-mail: malgorzata.roszak@oncology.am.poznan.pl