

Fertiilsuse säilitamine noortel vähihaigetel

Aidi Adamson¹, Jana Jaal^{1,2}

Eesti Arst 2014;
93(7):418–422

¹ Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliinik

² Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:
Aidi Adamson
aidiadamson@hotmail.com

Võtmesõnad:
fertiilsuse säilitamine,
pahaloomulised kasvaja-
noored

Pahaloomulistesse kasvajatesse haigestumus suureneb vanusega, kuid paljudel juhtudel diagnoositakse vähktõbi ka noortel. Spetsiifiline vähiravi (kirurgiline, kiiritus- ja keemiaravi) ning kasvaja ise võivad põhjustada viljatust. Fertiilsuse tagamine on elukvaliteedi säilitamise väga oluline osa ning seetõttu tuleb patsientidele tutvustada ja soovitada viljakust säilitavaid meetodeid enne vähiravi alustamist. Tunnustatud meetoditeks on sperma külmutamine meestel ning ootsüütide ja embrüode külmutamine naistel, reproduktiivlunde kaitsevarjestamine kiiritusravi eel, kirurgiline ovaariumide transpositsioon ning konservatiivne günekoloogiline kirurgiline ravi, nagu trahhelektomia. Eksperimentaalseteks meetoditeks on ovaariumide ja testiste koe külmutamine ning reimplantatsioon. Fertiilsuse säilitamise võimalusi kasutatakse noortel vähihaigetel suhteliselt harva, seetõttu on teadmised kaugtulemuste kohta veel vähesed.

Haigestumus pahaloomulistesse kasvajatesse suureneb vanuse kasvuga, kusjuures alla 39aastastel meestel on vähi tekke risk 1,4% ning naistel 2%, kuid võimalik haigestumise risk elu jooksul juba vastavalt 45% ja 37%. Kuigi ligi pooled vähijuhud on seletatavad vananemisega, diagnoositakse paljudel juhtudel pahaloomulisi kasvajaid ka noortel (1).

Viimastel aastakümnetel on tendents lükata perekonna loomine vanemasse ikka ning järjest enam on fertiilses eas noori vähihaigeid, kes sooviksid tulevikus last saada. Spetsiifiline vähiravi võib põhjustada viljatust ning seetõttu on äärmiselt oluline patsiente informeerida fertiilsust säilitavatest meetoditest ning võimalustest (2).

Sel teemal on tehtud vähe juhuslikustatud uuringuid ning rahvusvahelised ravijuhised on senini koostatud enamjaolt prospektiivsete ja retrospektiivsete kohortuuringute, metaanalüüside ning süsteemsete ülevaateanalüüside põhjal. Fertiilsuse säilitamise võimalusi kasutatakse noortel vähihaigetel veel suhteliselt harva, see aga omakorda kitsendab teadmisi kasutatud meetodite kaugtulemustest (3).

Artikli eesmärk on anda ajakohane ülevaade fertiilsuse säilitamise võimaluste kohta noortel vähihaigetel.

FERTIILISUSE SÄILITAMINE KIRURGILISE RAVI PUHUL

Kirurgilise ravi puhul tulevad viljakuse säilitamise probleemid esile otseselt reproduktiivsüsteemiga seotud pahaloomuliste kasvajate korral. Kirurgilised fertiilsust säilitavad tehnikad on suuresti arendamisel, kuid eelkõige on viljakust säilitav kirurgiline ravi teostatav hästi diferentseerunud, esimeste staadiumide ja vähesemaliigse potentsiaaliga kasvajate korral. Günekoloogiliste pahaloomuliste kasvajate korral rakendatavate fertiilsust säilitavate kirurgiliste meetodite kohta on antud ülevaade tabelis 1. Nii näiteks on varajase staadiumi emakakaelakartsinoomi puhul võimalik radikaalne trahhelektomia ning võimalik radikaalne trahhelektomia ning piiripealse ovaariumituumori korral võib kaaluda munasarja ühepoolset eemaldamist. Mõlemad mainitud meetodid võimaldavad naistel eduka ravi järel edaspidi rasestuda (1, 4, 5). Samuti võib ühepoolset ooforektoomia tegemist kaaluda I staadiumi munasarjavähi ning munasarja idurakulise kasvaja korral. Vähemaliigse I staadiumi endomeetriumi adenokartsinoomi puhul võib kaaluda ka 6 kuud kestvat ravi progestiinidega (1, 6).

Meeste puhul tuleb fertiilsust säilitav kirurgiline ravi kõne alla vaagnas asuvate pahaloomuliste kasvajate korral, sest kirurgiline ravi eesnäärme-, põie- ja jäme-

Tabel 1. Fertiilsust säilitava kirurgilise ravi võimalused günekoloogiliste kasvajate korral (1, 6)

Kasvaja	Kirurgiline ravimeetod
Emakakaevavähk, staadium 1A2–1B1	Radikaalne trahhelektoomia Laparoskoopiline vaagna lümfadenektoomia, emakakaela ja parameetriumi resektsioon
Piiripealne munasarjakasvaja, FIGO I staadium	Ühepoolne ooforektoomia
Munasarja epiteliaalne vähk, I staadium, G1	Ühepoolne ooforektoomia
Pahaloomuline munasarja idurakuline kasvaja	Ühepoolne ooforektoomia
Endomeetriumi adenokartsinoom, I staadium, G1	Hormoonravi progestiinidega 6 kuu jooksul

FIGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*
G – diferentseerumisaste

soolekasvaja korral võib kahjustada närve ning seeläbi mõjutada potentsust ja ejakulatsioon. Munandivähi korral on tuumori väikese massi korral võimalik teha osaline orhidektoomia, kusjuures enne operatsiooni on soovitatav ka sperma külmutamine (1).

FERTIILSUSE SÄILITAMINE KIIRITUSRAVI KORRAL

Kiiritusravi on sarnaselt kirurgilise raviga paikne ravimeetod. Reproduktiivsüsteemiga seotud kasvajate korral, kui on vajalik kiiritusravi vaagnapiirkonnas, on oluline mõelda fertiilsuse säilitamisele. Eelkõige on kiiritusravi probleemiks günekoloogiliste pahaloomuliste kasvajate ja eesnäärmevähi korral.

Suguelundid on kiiritusravi suhtes väga tundlikud ning kahjustuse ulatus sõltub kiiritusravi kogudoosist, fraktsioonide arvust ja kiiritusravi sihtkohast ja suuruselt. Gonaadide puudulikkus võib olla tingitud otsesest või hajuvast kiirgusest. Munasarjade kahjustuse aste sõltub naistel ovaariumide reservist ja patsiendi vanusest, kusjuures mida noorem on naine, seda väiksem on jääva kahjustuse tekke risk. On näidatud, et 2 Gy suurune doos suguelundite piirkonda võib hävitada umbes pool ovaariumide folliikulite reservist (1, 7).

Tupe kiiritusravi võib põhjustada lubrikandi vähenemist ja samuti tupe stenoosi kujunemist. Emaka kiiritus tekitab kudede fibroosi ja vähendab verevarustust, mistõttu vaagnale kiiritusravi saanud patsientidel võib olla takistatud emaka kasv raseduse ajal ning esineda spontaanseid aborte, enneaegseid sünnitusi ja väikest sünnikaalu vastsündinutel (1, 8).

Meestel on spermatogenees kiirituse suhtes äärmiselt tundlik, sõltumata patsiendi vanusest. Leydigi rakud on väga kiiritustundlikud enne puberteedi, kuid hili-

semas eas muutuvad vastupidavamaks ning nende funktsioon ja testosterooni süntees võivad kiiritusravi järel säilida, vaatamata azoospermia olemasolule (1).

Kiiritusravi läbiviimisel on reproduktiivselundite kaitsevarjestamine fertiilsuse säilitamiseks standardne protseduur nii täiskasvanutel kui ka prepuberteedias. Naistel on kirurgiline ovaariumide transpositsioon, kus munasari paigutatakse kirurgiliselt kiiritusravi kohast väljapoole, vähendanud munasarjade puudulikkuse kujunemise riski ligikaudu poole võrra. Selle protseduuri ebaõnnestumist põhjustavad eelkõige hajuv kiirgus ning ovaariume varustavate veresoonte kahjustus (1).

Peaaju kiiritamine ajukasvajate korral võib põhjustada viljatust hüpotalamuse-hüpofüüsi-gonaadide telje kahjustuse ja gonadotropiini sünteesi häirumise tõttu (1). Seetõttu tuleb enne kiiritusravi tegemist nii vaagnapiirkonnale kui ka peaajule noortel vähihaigetel meestel kaaluda sperma külmutamise vajalikkust ning naistel embrüo või munarakkude säilitamist (1).

Kuna väga sageli kombineeritakse pahaloomuliste kasvajate ravis kiiritusravi keemiaraviga, tuleb fertiilsuse säilitamise aspektist arvestada mõlemast ravimeetodist tingitud kahjustavat toimet reproduktiivsüsteemile.

FERTIILSUSE SÄILITAMINE KEEMIARAVI KORRAL

Keemiaravi on vastupidi kirurgilisele ja kiiritusravile süsteemse toimega ning seetõttu võib sellest tingitud reproduktiivsüsteemi-kahjustus tekkida iga ravimi kasutamise järel. Lisaks eelnevale kombineeritakse enamiku keemiaravi skeemide puhul eri ravimrühmi, tekitades võimalikku sünergistlikku gonadotoksilisust (1). Tabelis 2 on toodud erinevate keemiaravimite viljatuse teket põhjustav risk.

Tabel 2. Keemiaravimite risk infertiilsuse tekkeks (1)

Suur risk	Keskmine risk	Väike risk
Tsüklofosfamiid	Tsisplatiin väikses kogudoosis	Bleomütsiin
Ifosfamiid	Karboplatiin väikses kogudoosis	Aktinomütsiin D
Melfalaan	Doksorubitsiin	Vinkristiin
Busulfaan		Metotreksaat
Mekloreтамиin		5-fluorouratsiil
Prokarbasiin		
Kloorambutsiil		

Naistel on keemia- ja/või kiiritusravist tingitud ovaariumide düsfunktsiooni peamiseks riskiteguriks vanus, kusjuures mida noorem on patsient, seda väiksem on viljatuse tekke risk. Munasarjade reservi moodustavad primordiaalsed folliikulid, mis ei taastu ja mille kogus väheneb vanusega (1). Teisteks olulisemateks ovaariumide düsfunktsiooni põhjustavateks teguriteks on alküleerivate keemiaravimite kasutamine ning määratud keemiaravi kogudoos. On leitud, et primordiaalsed folliikulid on enim tundlikud alküleerivate ühendite suhtes ning ovaariumide puudulikkus tekib tihti just nende ühendite kasutamise järel (2).

Siiani avaldatud uuringutes on ovaariumide funktsiooni säilimise hindamiseks peamiselt kasutatud regulaarsete menstruatsioonide taastekkimist, kuid menstruatsioonide olemasolu ei peegelda adekvaatselt ovaariumide reservi ega funktsiooni. Vaatamata regulaarsete menstruatsioonidele võib munasarjade funktsioon olla siiski häirunud ning ebaregulaarsed menstruatsioonid ei tähenda fertiilsuse häirimist (2).

Meestel ei ole kaitsvaks teguriks ei vanus ega gonaadide seisund prepuberteedis. Seetõttu kujutab igasugune medikamentoonne vähiravi ohtu mehe fertiilsusele (1, 3).

FERTIILISUSE SÄILITAMISE MEETODID NAISTEL

Kokkuvõtlikult on naistel kasutatavad fertiilsuse säilitamise meetodid üles loetud tabelis 3.

Embrüo või munarakkude külmutamine

Peamiseks naiste fertiilsust säilitavaks meetodiks on embrüo või munarakkude külmutamine, mis peaks toimuma enne keemiaravi alustamist (9, 10). Tuleb arvestada, et ovaariumide stimuleerimine võib põhjustada onkoloogilise ravi edasilükkumist ning suurendab östradiooli taset veres, ning sellesse peab suurima ettevaatlikkusega suhtuma just hormoonpositiivsete kasvajat, näiteks rinnavähi korral (2). Ideaalne on ovaariume stimuleerida 3 esimese menstruatsioonitsükli päeva jooksul. Enim soovitatakse kasutada munarakkude stimuleerimisel letrosooli või tamoksifeeni, mis vähendavad östradiooli sisaldust veres võrreldes tavapärase stimulatatsiooniskeemiga ja on seetõttu vähahaigetele sobivamad. Hormoonpositiivse rinnavähi korral ei ole täheldatud selle raviskeemi kasutamisel suuremat haiguse taastekke riski 2 aasta vältel, kuid protseduuri ohutuse kinnitamiseks on vaja patsiente pikaajaliselt jälgida (2, 11).

Tabel 3. Fertiilsuse säilitamise võimalused naistel (3)

Fertiilsuse säilitamise võimalus	Kasutus
Embrüo külmutamine	Tunnustatud meetod
Viljastamata munaraku külmutamine	Tunnustatud meetod (eelkõige partnerita naised, kes ei soovi kasutada doonori spermat või kel on religioosne/eetiline vastuseis embrüo külmutamisele)
Ovaariumide transpositsioon	Vaagna kiiritusravi korral, ei pruugi tagada tulemust kiirguse hajuvuse tõttu
Ovaariumide supressioon GnRH analoogidega	Kliinilistes uuringutes või teiste tunnustatud meetodite puudumise korral
Ovaariumide koe külmutamine ja transplantatsioon	Eksperimentaalne meetod, ainus meetod enne suguküpsust

GnRH – gonadotropiini vabastav hormoon

Tabel 4. Fertiilsuse säilitamise võimalused meestel (3)

Fertiilsuse säilitamise võimalus	Kasutus
Sperma külmutamine	Tõhus ja tunnustatud meetod
Testise koe külmutamine ja reimplantatsioon	Kliinilistes uuringutes

Ovaariumide supressioon

Keemiaraviga samaaegset gonodotropiini vabastava hormooni (GnRH) agonistide kasutamist fertiilsuse säilitamise eesmärgil on uuritud mitmetes 3. faasi uuringutes, kuid GnRH efektiivsus ei ole senini kinnitust leidnud. Hiljuti avaldatud uuring näitas GnRH positiivset efekti menstruatsioonide taastekkimisel, kuid 24 kuud jälgimist hõlmanud ZORO (*Zoladex Rescue of Ovarian Function*) metaanalüüs ei näidanud GnRH kasu fertiilsuse säilimisele (12, 13). Eri uuringute tulemused on senini siiski vastukäivad ning seetõttu ei ole GnRH analoogide kasutamist soovitatud usaldusväärse fertiilsust säilitava meetodina.

GnRH analooge võib kasutada menstruatsioonide inhibeerimiseks intensiivse keemiaravi ajal. Samuti võib ordineerida GnRH analooge erakorralistel ja harvadel juhtudel tõestamata efektiivsusega valikuna (soovitatavalt kliinilise uuringu raames) (2, 3, 9).

Ovaariumide koe külmutamine ja transplantatsioon

Keemia- ja kiiritusravist põhjustatud steriilsust saab ennetada ravi eel ovaariumide koe külmutamisega. Munasarja kude võetakse laparoskoopiliselt ning reimplanteeritakse vaagnasse. Protseduur eeldab kaht kirurgilist operatsiooni ning siiani on kirjeldatud selle järel 28 rasedust. Seda meetodit käsitletakse siiski kui eksperimentaalset, kuid sellegipoolest on see oluline fertiilsust säilitav võimalus noortele prepuberteedias vähihaigetele tüdrukutele (2, 9).

FERTIILISUSE SÄILITAMISE MEETODID MEESTEL

Kokkuvõtlikult on meestel kasutatavad fertiilsuse säilitamise meetodid üles loetud tabelis 4.

Sperma külmutamine

Meestele, kellele planeeritakse potentsiaalselt fertiilsust kahjustavat ravi, on soovitatav enne ravi alustamist sperma säilitada. Uuringud kinnitavad, et sperma külmutamine on efektiivne võimalus viljakuse

säilitamiseks (14). Sperma külmutamiseks on vaja koguda 1 kuni 3 proovi ning sperma tuleb säilitada, lähtudes patsiendi isaduse soovist ning sõltumata isiku vanusest. Praegu ei ole meestel ühtegi teist hormonaalset ega farmakoloogilist meetodit jätkusuutliku fertiilsuse säilitamiseks (2, 15).

Testsiste koe külmutamine ja transplantatsioon

Testsiste koe külmutamine ja transplantatsioon on senini eksperimentaalne meetod, kuid on potentsiaalselt ainus võimalus fertiilsuse säilitamiseks prepuberteedias poistele (3, 15).

KOKKUVÕTE

Pahaloomulistes kasvajatessse haigestumus kasvab vanusega, kuid sellegipoolest diagnoositakse paljudel juhtudel vähktõbi ka noortel. Spetsiifiline vähiravi (kirurgiline, kiiritus- ja keemiaravi) ning kasvaja ise võivad põhjustada infertiilsust. Seetõttu on fertiilsuse tagamine ja elukvaliteedi säilitamine ravi väga oluline osa ning patsientidele tuleb tutvustada ja soovitada viljakust säilitavaid meetodeid enne ravi alustamist.

Fertiilsuse säilitamise tunnustatud meetoditeks on sperma külmutamine meestel ning ootsüütide ja embrüode säilitamine naistel, lisaks eelnevatele ka reproduktiivlunde kaitsevarjestamine kiiritusravi eel, kirurgiline ovaariumide transpositsioon ning konservatiivne ginekoloogiline kirurgiline ravi, nagu trahhelektomia. Eksperimentaalseteks meetoditeks on ovaariumide ja testiste koe külmutamine ning reimplantatsioon.

Fertiilsuse säilitamise võimalusi peaks arutama patsiendiga sõltuvalt patsiendi vanusest, seisundist, diagnoosist, ravi-meetodist, partneri olemasolust ja ajast ning ovaariumide haigusest haaratuse tõenäosusest. Nõustamine peaks toimuma pahaloomulise kasvaja diagnoosimise järel ja enne ravi alustamist.

Samuti on vaja suurendada meditsiiniliste teadlaste teadlikkust võimalikest

fertiilsust säilitavatest meetoditest, sest kirjeldatud võimalusi kasutatakse noortel vähihaigetel veel suhtelist harva. Selle valdkonna edasised uurimistööd on äärmiselt vajalikud olemasolevate ja uute meetodite arendamiseks.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Fertility preservation among young adults with cancer

Aidi Adamson¹, Jana Jaal^{1,2}

Incidence of cancer increases with age, however, a number of cancer cases occur also in young adults. Cancer treatment and cancer itself may cause infertility. Therefore, fertility preservation and maintenance of quality of life have become very important in cancer care. Methods of fertility preservation should be introduced and offered for young cancer patients. Acknowledged methods of fertility preservation are sperm cryopreservation in men and oocyte and embryo cryopreservation in women, shielding of reproductive organs before radiotherapy, ovarian transposition and conservative gynecological surgery, such as trachelectomy. Experimental methods of fertility preservation include cryopreservation of ovarian and testicular

tissue and their reimplantation. Methods of fertility preservation are used rarely, which limits current understanding of long-term outcomes.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res* 2014;6:105–17.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160–70.
- 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;31:2500–10.
- Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001;108:882–5.
- Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet gynecol* 2003;189:1378–82.
- Wallberg KA, Keros V, Hovatta O. Clinical aspects of fertility preservation in female patients. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:254–60.
- Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117–21.
- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7:535–43.
- Kim CH, Jeon GH. Fertility preservation in female cancer patients. *ISRN obstetrics and gynecology*. 2012;2012:807302.
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251–66.
- Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630–5.
- Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:269–76.
- Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011;29:2334–41.
- Chang HC, Chen SC, Chen J, Hsieh JT. Initial 10-year experience of sperm cryopreservation services for cancer patients. *J Formos Med Assoc* 2006;105:1022–6.
- Agarwal A, Ong C, Durairajanayagam D. Contemporary and future insights into fertility preservation in male cancer patients. *Transl Androl Urol* 2014;3:27–40.

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

² Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Corresponding author:
Aidi Adamson
aidiadamson@hotmail.com

Keywords:
fertility preservation,
cancer, young adults