

V zadnjih letih smo priča porastu incidence raka tudi pri mlajših bolnicah. Petletno preživetje pri mlajših bolnicah je več kot 80-odstotno, zato je ohranitev plodnosti eden pomembnih ciljev po zaključenem zdravljenju raka. Glede na znane podatke iz literature imajo ženske, ki so bile zdravljene zaradi raka v mladosti, za 40 odstotkov manjšo verjetnost uspešne zanositve kot preostala populacija žensk iste starosti.

Znano je, da sistemsko zdravljenje s kemoterapijo škodi ženskim spolnim celicam v jajčnikih. Do 80 odstotkov žensk z rakom ima po zaključenem zdravljenju zmanjšano plodnost, ki je posledica zdravljenja raka. Zdravljenje s citostatiki lahko pospeši sicer naravni postopek zmanjševanja števila celic v foliklih jajčnikov (zmanjševanje folikularne rezerve), kar lahko vodi v prezgodnjo ovarijsko insuficienco in posledično neplodnost. Vpliv na plodnost je odvisen od starosti bolnic in vrste citostatikov. Najbolj škodljivi so alkilirajoči citostatiki. Znano je, da ciklofosamid, klorambucil, melfalan in tiotepa povzročijo neplodnost pri več kot 80 odstotkih bolnic. Zmerno škodljivi so citostatiki cisplatin, karboplatin in doksorubicin, ki povzročijo neplodnost pri 40 do 60 odstotkih bolnic. Manj škodljivi so citostatiki vinkristin, metotreksat, daktinomycin, bleomicin, merkaptopurin in vinblastin, ki povzročijo neplodnost pri manj kot 20 odstotkih bolnic. Škodljivost se poveča pri večjem odmerku citostatika oziroma pri

kombiniranju citostatikov, kar je običajna praksa. Učinek citostatikov na plodnost je lahko prehodni (denimo prehodna amenoreja med zdravljenjem s kemoterapijo) ali dokončen. Škodljiv vpliv kemoterapije se lahko pokaže še 10 let po zaključenem zdravljenju, kar lahko vodi v prezgodnjo odpoved jajčnikov že pri mlajših ženskah, ki so bile zdravljene v otroštvu.

Pred kratkim so bile objavljene posodobljene evropske in ameriške smernice, v katerih so navedeni postopki in ukrepi za ohranjanje plodnosti pri mlajših bolnicah, ki so zdravljene zaradi raka. Najbolj pomembno je proaktivno delovanje zdravnikov onkologov in ginekologov, ki so vključeni v zdravljenje mladih in seznanjajo bolnice oziroma njihove starše o možnem pojavu neplodnosti in o ukrepih za njeno preprečevanje, in to še pred začetkom zdravljenja raka. Vse mlajše bolnice morajo biti seznanjene z možnostmi ohranjanja plodnosti. Postopki so odvisni od starosti bolnice in vrste specifičnega onkološkega zdravljenja ter ne nazadnje od časa, ki je na voljo pred začetkom zdravljenja raka.

Zlati standard za ohranjanje plodnosti sta dva invazivna postopka – odvzem zarodkov in odvzem jajčnih celic, ki jih nato zamrznemo. Za oba postopka je treba vsaj za 14 dni odložiti sistemsko zdravljenje raka, kajti v tem času se izvede hormonska stimulacija, ki ji sledi zbiranje celic. Če je treba uvesti sistemsko zdravljenje raka prej, omenjena posega ne prideta v poštev. V tem primeru se izvedeta odvzem in zamrzovanje tkiva jajčnikov, pri čemer predhodno stimuliranje jajčnikov ni potrebno. Omenjeni postopek sicer za zdaj

spada med eksperimentalne, vendar je v literaturi vedno več podatkov o uspešnih porodih s pomočjo reimplantacije tkiva jajčnikov.

Če zgoraj navedeni invazivni postopki niso možni oziroma ne pridejo v poštev, obstaja možnost medikamentozne supresije ovarijev z agonisti gonadotropinov (GnRHa) med zdravljenjem s kemoterapijo. Pred kratkim je bila objavljena metaanaliza pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, ki je pokazala ugoden učinek njegove uporabe za ohranjanje ovarijske funkcije in s tem večjo verjetnost zanositve, brez vpliva na prognozo. Podobna raziskava pri bolnicah s Hodgkinovim limfomom pa ni pokazala prednosti uporabe GnRHa med zdravljenjem s kemoterapijo. Zaradi tega se priporoča uporaba GnRHa le pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, vendar le če invazivni postopki z odvzemom zamrznjenih celic oziroma tkiv niso možni. Uporaba GnRHa za zdaj ni enakovredna alternativa zamrzovanju tkiv ali celic.

Pri zdravljenju mlajših bolnic z rakom je nujno sodelovanje med onkologi in ginekologi, ki se ukvarjajo z reprodukcijo. Na voljo imamo več možnosti za ohranitev plodnosti, ki jih mlajšim bolnicam predstavimo pred začetkom zdravljenja raka. V Sloveniji imajo dolgoletne izkušnje z izvajanjem postopkov za ohranjanje plodnosti pri mlajših bolnicah na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana.

## **Literatura**

1. Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT, Santos TA, Ruiz-Casado A, Borini A, et al. European REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019. 138: 233–40.

2. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin Oncol* 2018. 36: 1994–2001.
3. Lambertini, M., Moore, H.C.F., Leonard, R.C.F., Loibl, S., Munster, P., Bruzzone, M., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J. Clin. Oncol* 2018. 36 (19): 1981–90.
4. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016. 34:2568–74.