

Kristýna Frühaufová, Jaroslav Hulvert

Zachování fertility u onkologicky nemocných v praxi



Poděkování

Poděkování za vstřícnou spolupráci na vzniku této knihy náleží mým spolupracovníkům a manželovi. Dále pak mojí rodině, která mi poskytla nezbytné zázemí, bez něhož by tato publikace nemohla vzniknout. V neposlední řadě moje díky patří i sponzorům, kteří knihu finančně podpořili.

Kristýna Frühaufová, Jaroslav Hulvert

Zachování fertility u onkologicky nemocných v praxi

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

MUDr. Kristýna Frühaufová, Ph.D., MUDr. Jaroslav Hulvert

**ZACHOVÁNÍ FERTILITY
U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH V PRAXI**

Recenzent:

MUDr. Karel Řežábek, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství
Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2017

Cover Photo (Sandro Botticelli: La Primavera, tempera na dřevě, kolem r. 1485)

© allphoto, 2017

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6642. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Ivana Podmolíková

Sazba a zlom Karel Mikula

Počet stran 96 + 4 strany barevné přílohy

1. vydání, Praha 2017

Tiskárna v Ráji, s.r.o., Pardubice

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-9866-5 (ePub)

ISBN 978-80-271-9865-8 (pdf)

ISBN 978-80-271-0368-3 (print)

Obsah

Úvod	9
1 Metabolismus a biosyntéza ženských reprodukčních hormonů	10
1.1 Gonadoliberin	10
1.2 Gonadotropiny	10
1.3 Ovariální steroidy	11
1.3.1 Estrogeny	11
1.3.2 Progesteron	11
1.4 Systém inhibin–aktivin–folistatin	11
1.4.1 Inhibin	12
1.4.2 Aktivin	12
1.4.3 Folistatin	12
2 Vývoj folikulu	13
2.1 Vývojová stadia folikulu	14
2.1.1 Primordiální folikul	14
2.1.2 Primární folikul	14
2.1.3 Sekundární folikul	14
2.1.4 Terciární folikul	14
2.1.5 Graafův folikul	15
2.2 Atrézie folikulu	15
3 Menstruační cyklus	16
3.1 Rekrutace kohorty folikulů	16
3.2 Selekcce dominantního folikulu	16
3.3 Zvýšení produkce LH	17
3.4 Středocyklové zvýšení produkce FSH	17
3.5 Ovulace	17
3.6 Corpus luteum	18
3.7 Luteolýza	18
3.8 Přejchod k novému cyklu	19
4 Stanovení ovariální rezervy	20
4.1 Stanovení bazální hladiny FSH a LH	20
4.2 Ultrazvukové zobrazení ovarií	20
4.3 Stanovení antimüllerického hormonu	20
4.4 Inhibin A a B	21

5	Předčasné ovariální selhání	22
6	Zhoubné nádory v reprodukčním věku	23
7	Vliv protinádorové léčby na reprodukční funkce ženy.	24
7.1	Chirurgická léčba	24
7.2	Chemoterapie.	25
7.3	Radioterapie	27
8	Možnosti reprodukční ochrany u žen	29
8.1	Transpozice ovaríí	29
8.2	Analoga gonadoliberinu	30
8.3	Metody asistované reprodukce	31
8.3.1	Léky užívané v řízené ovariální hyperstimulaci u onkologických patientek.	32
8.3.2	Stimulační protokoly u onkologických patientek	33
8.3.3	Kryoprezervace embryí metodou pomaleho mražení.	36
8.3.4	Kryoprezervace embryí metodou vitřifikace	38
8.3.5	Kryoprezervace oocytů	39
8.3.6	<i>In vitro</i> maturace oocytů	40
8.3.7	Kryoprezervace ovariální tkáně	41
8.3.8	Umělé ovarium	44
9	Praktická doporučení podle základního onemocnění	46
9.1	Karcinom prsu	46
9.2	Hematologické malignity	48
9.2.1	Leukemie	48
9.2.2	Lymfomy	48
9.3	Nádory dětského věku.	49
9.4	Karcinom děložního hrdla	50
9.5	Karcinom endometria	51
9.6	Nádory ovaria	51
9.6.1	Karcinom ovaria	51
9.6.2	Borderline tumory ovaria.	52
9.6.3	Neepiteliální nádory ovaria	52
9.7	Kolorektální karcinom	54
9.8	Nositelky mutace BRCA1 a BRCA2	54

10	Možnosti reprodukční ochrany u mužů	55
10.1	Spermatogeneze	55
10.2	Příčiny infertility v důsledku onkologického onemocnění	57
10.2.1	Vliv maligního onemocnění	57
10.2.2	Vliv chirurgické léčby	57
10.2.3	Vliv chemoterapie a radioterapie	58
10.3	Riziko vrozených vad u potomků onkologických pacientů	60
10.4	Možnosti ochrany reprodukčních funkcí	60
10.4.1	Možnosti ochrany <i>in vivo</i>	60
10.4.2	Kryoprezervace spermií	61
10.4.3	Kryoprezervace testikulární tkáně	62
11	Těhotenství po ukončení onkologické léčby	63
12	Dárcovství oocytů a spermií	64
13	Surogátní mateřství	65
14	Legislativa v asistované reprodukci	66
14.1	Zákon o specifických zdravotních službách č. 373/2011 Sb. ze dne 6. listopadu 2011	66
14.2	Občanský zákoník č. 89/2013 Sb., díl 2 – Poměry mezi rodiči a dítětem	70
14.3	Úmluva o lidských právech a biomedicíně č. 96/2011 Sb. m. s.	74
15	Úhrada léčby neplodnosti	80
	Seznam zkratk	81
	Literatura	84
	Medailonky autorů	91
	Rejstřík	93
	Souhrn	95
	Summary	96

Úvod

Pokroky v moderní medicíně vedou ke zkvalitňování protinádorové léčby a nabízejí onkologickým pacientům perspektivu návratu do běžného života. Stále častěji se však setkáváme se zhoubnými nádory u žen či mužů, kteří dosud nesplnili své reprodukční plány. Možná ztráta reprodukčního potenciálu po ukončení onkologické léčby je nemocnými vnímána jako jedno z klíčových témat. Ochrana reprodukčních funkcí onkologických pacientů se věnuje relativně mladý interdisciplinární obor – onkofertilita.

Rozvoj laboratorních metod asistované reprodukce nám dnes umožňuje uchování embryí, oocytů či ovariální tkáně téměř u všech pacientek před onkologickou léčbou. Zavedení tzv. vitifikace neboli metody rychlého zmrazení zlepšilo výsledky kryoprezervace oocytů a nabízí možnost zachování plodnosti rovněž u žen bez trvalého partnera. V případě geneticky podmíněných onemocnění, např. u mutací genu BRCA, jsme schopni pomocí preimplantační diagnostiky ověřit případné postižení embryí.

U mužů zůstává zlatým standardem kryoprezervace spermatu, která je však možná pouze u pacientů v postpubertálním věku. U prepubertálních chlapců se jako slibná metoda do budoucna jeví možnost uchování testikulární tkáně.

Klíčovou roli v období diagnózy zhoubného onemocnění, jež je pro pacienty velmi stresující, hraje spolupráce onkologů a pracovníků centra asistované reprodukce. Pacienti by měli být co nejdříve odesláni do specializovaného centra asistované reprodukce a informováni o možnostech ochrany reprodukčních funkcí. Časový faktor je rozhodující zvláště u žen, u nichž ve většině případů vyžaduje odběr oocytů předchozí hormonální stimulaci. Stimulační protokoly používané v současné době nevyžadují nutnost významného odkladu plánované léčby, a nepředstavují tedy pro pacientku nebezpečí z prodlení.

V následujících kapitolách bude čtenář seznámen se základními principy tohoto podoboru asistované reprodukce, s aktualitami a možnostmi aplikace pro klinickou praxi.

Kniha je určena především pro lékaře v oboru asistované reprodukce, věříme však, že bude přínosem i pro pracovníky onkologických oborů. Cílem publikace je zvýšit povědomí o této často opomíjené problematice a zlepšit vyhlídky na návrat onkologických pacientů do plnohodnotného života.

autoři

1 Metabolismus a biosyntéza ženských reprodukčních hormonů

Schéma menstruačního cyklu je znázorněno na obrázku P1.

1.1 Gonadoliberin

Klíčovou roli v řízení menstruačního cyklu hraje hypothalamem secernovaný neurohormon gonadoliberin (GnRH). Poločas gonadoliberinu je 2–5 min. Jeho hlavní funkcí je produkce gonadotropinů a up regulace receptorů GnRH. Proces up regulace je závislý na přítomnosti estrogenů a pravděpodobně je potencován přítomností progesteronu. V dospělosti je GnRH produkován pulzativně, vlivem předpokládaného hypothalamického centra, tzv. generátoru GnRH-pulzů.

1.2 Gonadotropiny

V odpovědi na frekvenci pulzů jsou v buňkách předního laloku hypofýzy secernovány gonadotropiny – FSH (folikulostimulační hormon) a LH (luteinizační hormon). Nízká frekvence pulzů vede k sekreci FSH, vysoká k sekreci LH. Poločas rozpadu FSH je 3 hod, LH 30 min. Syntéza gonadotropinů je ovlivňována pomocí zpětné vazby, na níž se podílejí ovariální hormony a systém inhibin–aktivin–folistatin.

FSH se podílí na vývoji a růstu ovariálních folikulů, receptory pro FSH jsou lokalizovány především na granulózních buňkách ovaria. Receptory pro LH jsou lokalizovány na tekálních a luteálních buňkách. Hlavní úlohou LH je řízení procesů vedoucích k ovulaci. LH udržuje funkci žlutého tělíska a zvyšuje produkci androgenů. Jeho působení je nezbytné i pro vývoj folikulů.

1.3 Ovariální steroidy

Hlavním zdrojem pro syntézu ovariálních steroidů je sérový cholesterol. Molekula cholesterolu má 27 uhlíků, po odštěpení postranního řetězce vzniká výchozí látka steroidní syntézy s 21 uhlíky – pregnenolon.

1.3.1 Estrogeny

Hlavním estrogenem tvořeným v reprodukčním období ženy je estradiol. Vzniká aromatizací testosteronu a androstendionu. Hlavním místem produkce androgenů v ovariu jsou tekální buňky (vlivem LH). Klíčovým enzymem konverze androgenů na estrogeny je aromatáza granulóznic buněk ovaria, jejíž činnost je řízena FSH.

Mezi primární účinky estrogenů řadíme trofický vliv na tkáň genitálního systému a proliferaci funkční vrstvy sliznice endometria. Ve tkáni prsu působí jako primární mitogen. Mezi další extragenitální vlivy estrogenů řadíme osteoanabolické účinky na kostní tkáň a protrombotické vlivy. Estrogeny příznivě ovlivňují metabolismus sacharidů a lipidů a mají pozitivní vliv na nervové tkáně.

1.3.2 Progesteron

Progesteron je hlavním steroidem luteální fáze menstruačního cyklu. Je produkován luteálními buňkami. Luteální buňky jsou přechodným typem buněk a vznikají konverzí buněk granulózy vlivem preovulačního zvýšení koncentrace LH. Řídící vliv na luteální buňky má LH.

Hlavním účinkem progesteronu je zástava proliferace endometria a jeho sekreční transformace. Progesteron působí na hypothalamické termoregulační centrum a zvyšuje bazální teplotu.

1.4 Systém inhibin–aktivin–folistatin

Tyto peptidy jsou produkovány buňkami granulózy, ale i řadou dalších tkání.

1.4.1 Inhibin

Inhibin negativní zpětnou vazbou snižuje produkci gonadotropinů, zejména FSH, a podílí se na procesu selekce dominantního folikulu. Je produkován granulózními buňkami ovaria.

Inhibin B dosahuje nejvyšší koncentrace uprostřed folikulární fáze, je tedy markerem funkce granulózních buněk. Inhibin A dosahuje maxima uprostřed luteální fáze a koreluje s funkcí corpus luteum.

1.4.2 Aktivin

Působí lokálně parakrinně a apokrinně (v hypofýze, ovariu apod.). Zvyšuje syntézu FSH, folistatinu a množství receptorů pro GnRH.

1.4.3 Folistatin

Je tvořen mimo ovariální tkáň. Působí pravděpodobně jako vazebný protein pro aktivin.

2 Vývoj folikulu

Vývoj folikulů začíná již časně intrauterinně (obr. P2). Primitivní pohlavní buňky gonocyty vycházejí z kmenových buněk endodermu žloutkového váčku. Po dosažení genitální lišty se gonocyty velmi rychle dělí. Nejvyššího počtu je dosaženo okolo 20. týdne intrauterinního vývoje ($6-7 \times 10^6$). Posléze se na regulaci počtu zárodečných buněk začíná podílet i atrézie. V období porodu dosahuje počet oocytů 1–2 milionů.

Až do období puberty dochází k dramatickému poklesu množství oocytů, v ovariích se jich nachází jen okolo 300 000–500 000. K ovulaci jich během fertilního období ženy dospěje jen 400–500. V průběhu celého fertilního období ženy dochází k neustálému vývoji a dozrávání části folikulů. Nastává tak pokles zásoby folikulů, nejprve jejich postupným dozráváním do antrálních stadií, zároveň i zánikem tzv. spících folikulů. Po dosažení kritického počtu folikulů (cca 1000) nastupuje menopauza bez ohledu na věk ženy.

S rostoucím věkem ženy klesá nejen počet folikulů, ale i jejich kvalita. Existuje několik hypotéz vysvětlujících zhoršování kvality oocytů v průběhu věku. Nejčastěji je tento proces vysvětlován akumulací genetických defektů v poolu spících oocytů. Podle další hypotézy je kvalita oocytů, resp. folikulů determinována již *in utero* – nejkvalitnější folikuly jsou tvořeny a rekrutovány nejdříve, méně kvalitní později v průběhu života ženy.

Recentní studie poukazují na klíčovou roli mitochondrií v ovlivnění kvality oocytů a časného vývoje embrya. Oocyty jsou závislé na energii produkované z ATP v mitochondriích cestou oxidativní fosforylace. Zvláště v preovulační fázi a při fertilizaci spojené s tvorbou pólových tělísek vzrůstají energetické nároky oocytu a embrya. Zhoršení mitochondriálních funkcí determinované věkem vede pravděpodobně k narušení maturace oocytu a dělení chromozomů. Důsledkem těchto změn je zvýšená incidence chromozomálních aneuploidií u žen ve vyšším věku.

2.1 Vývojová stadia folikulu

2.1.1 Primordiální folikul

Po dosažení gonády se gonocyty transformují v oogonie o průměru 25 μm . Oogonie je posledním vývojovým stupněm oocyty schopným mitózy. Oogonie se obklopuje jednou vrstvou pregranulózních buněk, která je oddělena bazální membránou a dává vznik primordiálnímu folikulu. Primordiální folikuly jsou detekovatelné v ovariální tkáni od 16. týdne intrauterinního vývoje. Prenatálně oocyt vstupuje do 1. fáze meiotického dělení, jež je zastaveno v profázi. Toto stadium je pravděpodobně jedinou fází vývoje oocyty nezávislou na gonadotropinech.

2.1.2 Primární folikul

Primární folikul dosahuje velikosti okolo 60 μm . Charakteristicky dochází k zvětšování oocyty, vzniku kuboidních granulózních buněk a tvorbě tzv. *gap junctions*.

2.1.3 Sekundární folikul

Velikostí dosahuje 120 μm . Ve fázi sekundárního folikulu se poprvé objevují receptory FSH. Dochází k formaci tekálních buněk. Do tohoto stadia včetně hovoříme o tzv. *preantrálních stádiích* vývoje folikulu, tedy o fázích nezávislých na cyklických změnách koncentrace gonadotropinů (jejich vývoj probíhá zcela autonomně).

2.1.4 Terciární folikul

V této fázi začíná tzv. *antrální stadium* vývoje folikulů. Celý proces trvá cca 85 dní a je závislý na cyklických změnách koncentrace gonadotropinů. Velikost terciárního folikulu je 400 μm –2 mm.

V terciárním folikulu se poprvé objevují receptory LH na tekálních buňkách. Kumulací tekutiny (transsudát plazmy) se tvoří *antrum folliculi* a oocyt je zatlačen na periferii. Oocyt je kryt 2–3 vrstvami kuboidních granulózních buněk a tvoří tzv. *cumulus oophorus*.

Dostatečná koncentrace FSH vede ke vzniku estrogeně dominantního prostředí, rekrutaci a růstu folikulu.

2.1.5 Graafův folikul

Graafův folikul dosahuje velikosti 2–5 mm až 15–22 mm preovulačně. Vlivem LH preovulačně dochází ke zrušení účinku faktorů blokujících dozrání oocytů (OMI – *Oocyte Maturation Inhibitor*, AMH – *Anti-Müllerian Hormone*) a k dokončení 1. meiotického dělení. Vzniká první pólóvé tělísko. V metafázi 2. meiotického dělení dochází k zastavení meiózy, její dokončení nastává pouze v případě fertilizace.

2.2 Atrézie folikulu

Proces atrézie folikulů začíná již intrauterinně okolo 6. měsíce vývoje plodu. Atrézie je možná na každém stupni vývoje folikulů. Hlavními atretogenními faktory jsou androgeny.

V průběhu reprodukčního období dochází k neustálému vývoji primárních a sekundárních folikulů z rezervy primordiálních folikulů. Z obrovského množství sekundárních folikulů se každý měsíc rekrutuje několik set antrálních folikulů. Principem atrézie je postupně snížit počet vyvíjejících se antrálních folikulů na jeden dominantní preovulační folikul.

Exogenní podání FSH vede k překonání mechanismu atrézie, „záchrana“ a dozrání většího počtu dominantních folikulů, k tzv. řízené ovariální hyperstimulaci.