

Wpływ leczenia onkologicznego na płodność kobiet i posiadanie potomstwa

Influence of oncological treatment on fertility of women and pregnancy outcome

Markowska Anna¹, Pawałowska Monika², Markowska Janina²,
Litwiniuk Maria², Mądry Radosław², Dilmaghani-Tabriz Darah²

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Onkologii UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Coraz większa skuteczność terapii przeciwnowotworowej prowadzi nie tylko do wydłużenia życia pacjentów ale również do poprawy jego jakości. Jednym z efektów ubocznych przebytego w młodości leczenia onkologicznego u kobiet jest bezpłodność. Uważa się, że najwyższe ryzyko obniżenia potencjału rozrodczego występuje przy zastosowaniu wysokodawkowej radioterapii w obrębie jamy brzusznej i miednicy oraz schematów chemioterapii opartych na związkach alkilujących. Wśród kobiet, które zachowały zdolność prokreacyjną po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego, wzrasta odsetek porodów przedwczesnych. Napromieniowanie dawkami o wysokiej mocy obszaru obejmującego macicę skutkuje również zwiększonym ryzykiem urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej. W większości przypadków, zastosowana w przeszłości chemioterapia i radioterapia nie predysponują do powstawania wad wrodzonych u płodów.

Słowa kluczowe: **niepłodność / leczenie / onkologia / chemioterapia /
/ radioterapia / ciąża /**

Abstract

Advances in cancer treatment of young patients have resulted in markedly improved survival rates and quality of life. However, infertility remains to be one of adverse effects of anticancer therapy. Female patients who receive high-dose abdominal and/or pelvic irradiation or chemotherapy based on alkylating agents are at highest risk of developing ovarian failure. Among women whose fertility was not impaired during oncologic treatment, there is a significantly increased number of premature labors. High-dose irradiation also predisposes to low-birthweight infants. Neither chemotherapy nor radiotherapy increase a risk of congenital malformations.

Key words: **infertility / oncologic treatment / oncology / chemotherapy /
/ radiotherapy / pregnancy /**

Adres do korespondencji:

Anna Markowska
Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. 61 84-19-223; fax. 61 84-74-651
e-mail: annamarkowska@vp.pl

Otrzymano: 18.11.2009
Zaakceptowano do druku: 15.05.2010

Coraz większa skuteczność leczenia onkologicznego prowadzi nie tylko do wydłużenia życia pacjentów ale również do poprawy jego jakości. 5-letnie przeżycie wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór przed 15 rokiem życia wynosi około 78%, przy czym dużą grupę stanowią osoby wyleczone i przeżywające wiele lat [1].

Ważnym dla nich czynnikiem warunkującym wysoką jakość życia po zakończeniu terapii jest zachowanie płodności i możliwość urodzenia zdrowego potomstwa. Niestety, standardowe metody leczenia tj. chemioterapia, radioterapia czy leczenie chirurgiczne mogą nie tylko obniżyć potencjał rozrodczy pacjentów, ale całkowicie pozbawić ich płodności. Zależy to od choroby podstawowej, rozległości zabiegu chirurgicznego, rodzaju zastosowanego cytostatyku, drogi podania (doustna lub dożylna), lokalizacji obszaru objętego napromienianiem, dawki, wieku oraz płodności przed leczeniem.

Głównym celem pracy jest przedstawienie wpływu metod leczenia nowotworów złośliwych na płodność kobiet, a także ukazanie możliwych powikłań u potomstwa matek, które w przeszłości przeszły leczenie onkologiczne.

Wpływ leczenia onkologicznego na płodność kobiety

Zaburzenia płodności u kobiet mogą wynikać z nieprawidłowej budowy i/lub funkcji zarówno gonad, jajowodów, macicy, jak i osi podwzgórze-przysadka-jajnik.

1.1. Jajnik

Maksymalna liczba oocytów, szacowana na 6,8 mln, osiągnięta jest mniej więcej w piątym miesiącu życia płodowego. Po urodzeniu ilość oocytów drastycznie maleje sięgając 300 tys. w siódmym roku życia [2]. Leczenie onkologiczne prowadzi do uszkodzenia tej nieodnawialnej puli komórek co skutkuje zaburzeniami miesiączkowania, obniżeniem płodności, a w skrajnych przypadkach niemożnością produkowania hormonów płciowych i nieodwracalną bezpłodnością. W związku z systematyczną utratą pęcherzyków jajnikowych w czasie kolejnych cykli miesięcznych stopień uszkodzenia gonad zależy od wieku pacjentek i leczenia. Bonnadonna i wsp. pokazali, że wśród kobiet otrzymujących chemioterapię wg schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) 54% pacjentek poniżej 40 roku życia utraciło funkcję jajników w porównaniu z 96% kobiet, które ukończyły 40 lat [3].

Optymizmem napawają najnowsze badania wskazujące na postnatalną możliwość proliferacji komórek germinalnych u ssaków [4].

1.1.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie operacyjne narządów rodnych, jako jedna z głównych metod leczenia, ma miejsce w przypadku raka jajnika, jajowodu, trzonu i szyjki macicy, pochwy oraz sromu. Nierzadko też obserwuje się guzy jajników będące przerzutami raków pierwotnie wywodzących się z endometrium, piersi, żołądka czy jelit (tzw. guz Krukenberga). Stopień uszkodzenia narządów płciowych kobiety, a tym samym zmniejszenie jej potencjału rozrodczego, uzależniony jest od rozległości przeprowadzonego zabiegu operacyjnego.

Wraz z postępem wiedzy o biologii nowotworów coraz częściej ginekologdy, operując nowotwory złośliwe dróg rodnych pacjentek w wieku rozrodczym, wybierają techniki operacyjne pozwalające na zachowanie płodności.

Większa dostępność badań genetycznych spowodowała wzrost liczby kobiet z potwierdzoną mutacją w obrębie genów *BRCA1* i *BRCA2*. Kobiety te ze względu na znaczne ryzyko rozwoju raka piersi (55-85%) i raka jajnika (15-69%) są kandydatkami do profilaktycznego wycięcia gonad. Operację tą proponuje się pacjentkom w młodym wieku, najczęściej ok. 35 r.ż. Przeprowadzenie tak okaleczającej operacji, obniżającej w drastyczny sposób płodność nosicielek mutacji genów *BRCA1* i 2, rekompensuje zminimalizowanie ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego. Szacuje się bowiem, że usunięcie przydatków zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi do ok. 30-40%, natomiast ryzyko rozwoju raka jajnika i otrzewnej sięga nie więcej niż 5% [5].

1.1.2. Ostra niewydolność jajników (*Acute Ovarian Failure - AOF*)

W przypadku znacznego uszkodzenia gonady podczas chemio- lub radioterapii dochodzi do ostrej niewydolności jajników (*Acute Ovarian Failure - AOF*), gdzie utrata funkcji jajników następuje już w trakcie leczenia lub krótko po jego zakończeniu. Green i wsp. poddali analizie 3 390 kobiet leczonych w młodości z powodu nowotworu złośliwego. U 215 (6,3%) doszło do AOF [6]. Stwierdzono, że bardziej wrażliwe na niewydolność gonad są pacjentki, u których choroba rozpoczęła się w późniejszym wieku, chorujące na chłoniaka ziarnicznego Hodgkina oraz po radioterapii w obrębie jamy brzusznej i miednicy.

1.1.2.1. AOF a chemioterapia

U większości chorych po zastosowanej chemioterapii nie dochodzi do upośledzenia płodności. Niestety, niektóre chemioterapeutyki, szczególnie podawane w wysokich dawkach, intensywnie oddziałują na czynność jajników. Związki alkilujące tj. cyklofosfamid, chlorambucyl, melfalan, chlorometyna, czy prokarbazyna mają największy potencjał uszkadzania gonad [7]. Do leków o średniej mocy destrukcyjnej zaliczana jest cisplatyna. Mimo iż w piśmiennictwie opisuje się pojedyncze przypadki powstawania bezpłodności u kobiet leczonych metotreksatem i 5-fluorouracylem, uważa się, iż leki te są bezpieczne dla pacjentek pragnących w przyszłości zająć w ciąży [8]. (Tabela 1).

Największe ryzyko *amenorrhoea* występuje w przypadku kobiet otrzymujących wysokie dawki cyklofosfamidu z związkiem z myeloablacją przygotowującą do przeszczepu szpiku. Wśród pacjentek przyjmujących cyklofosfamid w dawce 50mg/kg/dzień przez 4 dni brak miesiączki sięga 100% [9]. Wyidukowany leczeniem brak miesiączki nie koniecznie oznacza trwałe upośledzenie płodności, bowiem w wielu przypadkach niewydolność jajników cofa się samoistnie. W materiale Sanders i wsp. 36 z 43 chorych leczonych cyklofosfamidem odzyskało prawidłową funkcję jajników w ciągu 3-42 miesięcy po przeprowadzonej transplantacji [10].

Jak już wspomniano wcześniej, niezmiernie ważnym czynnikiem warunkującym rozległość uszkodzeń w obrębie gonad jest wiek pacjentki w chwili rozpoczęcia leczenia. Im kobieta starsza tym ryzyko upośledzenia czynności jajników jest większe. Koyama i wsp. wykazali, że średnia kumulacyjna dawka cyklofosfamidu wywołująca *amenorrhoea* wśród 13 kobiet w wieku 40-48 lat wynosiła jedynie 5,2g, u 5 kobiet w wieku 33-38 lat 9,3g, natomiast u młodych kobiet, między 22 a 29 rokiem życia, dawka ta osiągnęła aż 20,3g [11]. Ponadto, w badanej grupie około 50% kobiet, które nie ukończyły 35 roku życia odzyskało regularne miesiączki po zakończeniu leczenia.

Tabela I. Ryzyko braku miesiączki po zastosowanej chemioterapii.

Schemat	Wiek pacjentek	Zastosowanie danego schematu
Ryzyko WYSOKIE (>80%)		
Cyklofosfamid 5g/m ²	40 r.ż.	Liczne raki
Cyklofosfamid 7,5g/m ²	<20 r.ż.	NHL, ALL, neuroblastoma, mięsak
CMF, CEF- 6 cykli		Rak piersi
Alkylująca chemioterapia- cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan- BMT/SCT		Przeszczep szpiku
Protokoły zawierające prokarbazynę - MOPP, MVPP, COPP		Chłoniak Hodgkina
Ryzyko POŚREDNIE (30-70%)		
CMF, CEF, CAF - 6 cykli	30-39 r.ż.	Rak piersi
AC	>40 r.ż.	Rak piersi
Ryzyko NISKIE (20%)		
CMF, CEF, CAF - 6 cykli	<30 r.ż.	Rak piersi
AC	<40 r.ż.	Rak piersi
ABVD, CHOP, COP		AML
Ryzyko MINIMALNE lub BRAK RYZYKA		
Metotreksat, Fluorouracyl		Rak piersi
Winkrystyna		Rak piersi

CMF- cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl
 CEF- cyklofosfamid, epirubicyna i fluorouracyl
 MOPP- mechloretamina, prednizon, prokarbazyna, winkrystyna
 MVPP- mustyna, winblastyna, prokarbazyna, prednizon
 COPP- cyklofosfamid, prednizon, prokarbazyna, winkrystyna
 CAF- cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl
 AC- doksorubicyna, cyklofosfamid
 ABVD- bleomycyna, dakarbazyna, doksorubicyna, winblastyna
 CHOP- cyklofosfamid, prednizon, doksorubicyna, winkrystyna
 COP- cyklofosfamid, prednizon, winkrystyna

1.1.2.2. AOF a radioterapia

Radioterapia w obrębie jamy brzusznej i miednicy jest metodą leczniczą stosowaną w raku szyjki macicy oraz w przypadku nowotworów wieku dziecięcego tj. guza Wilmsa, *rhabdomyosarcoma*, mięsaku Ewinga, nowotworach hematologicznych. Stopień uszkodzenia gonad po jej zastosowaniu zależy jest od całkowitej pochłoniętej dawki promieniowania, sposobu frakcjonowania oraz, podobnie jak w przypadku chemioterapii, od wieku pacjentki.

Szacuje się, że dawka promieniowania powodująca uszkodzenie 50% niedojrzałych oocytów w jajnikach (LD50 – *lethal dose*) jest równa 4Gy [12]. Inne badania pokazują, że włączając w statystyki kobiety, które przeszły całkowite napromienienie ciała dawką równą 14,4Gy (TBI – *total body irradiation*) LD50 ludzkich oocytów może zmniejszyć się nawet do 2Gy [13].

Podobnie jak w przypadku chemioterapii, stopień uszkodzenia jajników zależy jest od wieku pacjentek. W populacji kobiet powyżej 40 roku życia, dawka promieniowania równa 6 Gy może być już wystarczającą do wywołania nieodwracalnych zmian w jajnikach, natomiast dla młodych kobiet waha się ona między 15-20Gy [14, 15].

Wg Greena i wsp. [6], w grupie dziewcząt poddanych naświetlaniu w dawce >20Gy niewydolność jajników obserwowano u 70%. Badania Wallace'a i wsp. wskazują na jeszcze większe ryzyko uszkodzenia gonad, sięgające 97% przy tej samej dawce promieniowania [16].

Podobne wyniki (90%) uzyskano wśród kobiet otrzymujących TBI w dawce 10-15,75Gy (dawka pojedyncza lub frakcjonowana) [17]. W przeciwieństwie do leczenia cytostatykami, po radioterapii istnieje niestety niewielka szansa na przywrócenie płodności. Wg Sandersa i wsp. [18] jedynie 9 spośród 144 kobiet odzyskało prawidłową funkcję jajników i dotyczyło to głównie kobiet, które w trakcie naświetlania miały mniej niż 25 lat.

1.1.3. Przedwczesna menopauza

Obecność prawidłowych cykli miesięcznych po zakończeniu leczenia onkologicznego nie świadczy o braku jakichkolwiek uszkodzeń w obrębie jajników.

W wielu przypadkach z czasem dochodzi do rozwoju przedwczesnej menopauzy definiowanej jako wygaśnięcie czynności jajników przed 40 rokiem życia. Najbardziej narażone są na to kobiety leczone z powodu chorób nowotworowych wieku dziecięcego, a w szczególności te, które przeszły zarówno

chemioterapię zawierającą związki alkilujące jak i radioterapię w obrębie miednicy [17, 19, 20, 21]. W tej grupie kobiet do przedwczesnej menopauzy dochodzi nawet u co trzeciej pacjentki, a średni wiek występowania menopauzy wynosi ok. 31 lat [17, 22]. Konsekwencją przedwczesnego wygaśnięcia funkcji jajników u młodych kobiet jest niespodziewana niemożność zajścia w ciążę oraz pojawienie się klasycznych objawów okresu przekwitania związanych z nieprawidłową produkcją hormonów płciowych. Na uwagę zasługuje również znacznie zwiększone ryzyko rozwoju osteoporozy.

1.2. Macica

Podobnie jak w przypadku jajnika, stopień uszkodzenia macicy zależy od całkowitej dawki i miejsca napromieniowania. Uważa się, że wysokie dawki naświetlania w obrębie jamy brzusznej (>15Gy) zaburzają prawidłowy przepływ krwi w naczyniach zaopatrujących macicę i przyczyniają się do zahamowania wzrostu tego narządu.

Holm i wsp. przebadali grupę 12 kobiet poddanych w dzieciństwie napromienianiu całego ciała [23]. U ośmiu z nich doszło do niewydolności jajników, co wymagało wprowadzenia hormonalnego leczenia substytucyjnego. Badacze zauważyli, że średnia wielkość macicy wśród tych kobiet, po 4-11 latach od zakończenia leczenia, wynosiła zaledwie 40% normy, co sugeruje, że mimo prawidłowej odpowiedzi endometrium na estrogeny, o której świadczą cykliczne krwawienia po odstawieniu tabletek hormonalnych, przyjmowanie standardowych dawek hormonów płciowych nie jest wystarczające do zapewnienia prawidłowego rozwoju macicy. Zdaje się jednak, że pozytywna odpowiedź na leczenie zależna jest w dużej mierze od wieku pacjentki w momencie napromieniania [24].

Uważa się, że w przeciwieństwie do dojrzałych kobiet, macica dziewczynek przed okresem pokwitania jest znacznie bardziej narażona na uszkodzenia. Związane jest to z pierwotnym, walcowatym kształtem macicy, która w okresie dojrzewania, wraz z pojawieniem się wyższych stężeń estrogenów, powiększa się i nabiera gruszkowatego kształtu [25, 26].

Niestety nie jest jeszcze znana optymalna dawka i droga podawania hormonów pozwalająca macicy na osiągnięcie pełnych wymiarów. Prawdopodobnie, dziewczynki napromieniowane przed wystąpieniem *menarche* wymagają znacznie większych dawek estrogenów niż pacjentki już miesiączkujące.

Dotychczas nie stwierdzono aby jakikolwiek schemat chemioterapii w klinicznie istotnym stopniu oddziaływał negatywnie na rozwój macicy.

1.3. Podwzgórze i przysadka

U części pacjentek występuje upośledzenie płodności przy nieuszkodzonych jajnikach i macicy. Ma to miejsce w przypadku leczenia onkologicznego guzów mózgu, podczas którego dochodzi do uszkodzenia podwzgórze lub przysadki. Konsekwencją tego jest zmniejszona zdolność do wydzielania hormonów tropowych i zaburzenie osi podwzgórze-przysadka-jajnik. Szczególnie wysokie ryzyko powstawania trwałych następstw w postaci hipogonadyzmu hipogonadotropowego niesie ze sobą leczenie chirurgiczne guzów przysadki. Również radioterapia w dawkach >24Gy może spowodować upośledzenie wydzielania hormonów przysadkowych co skutkuje nieprawidłową produkcją hormonów jajnikowych. Dawka naświetlania na mózg powyżej 40Gy wiąże się z ponad 80% rozwojem *amenorrhoea* [22].

Wpływ leczenia onkologicznego matek na ciążę

Mimo dużego ryzyka wyindukowania bezpłodności podczas leczenia onkologicznego część pacjentek zachowuje zdolność do rozrodu i zachodzi w ciążę. Wiele badań wskazuje na to, że kobiety te mają jednak podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego i urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej. Wydaje się, że przeprowadzona u matki w przeszłości terapia przeciwnowotworowa nie wpływa natomiast na powstawanie wad wrodzonych [27, 28, 29, 30, 31], chorób o podłożu genetycznym [28] czy na wzrost zachorowań na nowotwory wieku dziecięcego [32, 33, 27] u jej potomstwa.

1.4. Niska masa urodzeniowa i wcześniactwo

Signorello i wsp. zebrali dane na temat 2 201 ciąż u 1 264 kobiet leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego [34]. Analiza wykazała, że 21% ciąż ukończonych było przedwcześnie, tzn. przed 37 tyg., w porównaniu z 12,6% w grupie kontrolnej. Średnia masa urodzeniowa noworodków w obu grupach różniła się statystycznie (3312g vs 3447g), przy czym niższa masa ciała noworodków matek leczonych onkologicznie w dużej mierze wynikała z ich wcześniactwa. Ten sam autor pokazuje, że największe ryzyko urodzenia wcześniaków mają kobiety leczone z powodu guza Wilmsa, chłoniaków ziarnicznych i białaczek. (Tabela II).

Uważa się, że chemioterapia otrzymana w przeszłości przez kobiety będące w ciąży tylko w minimalnym stopniu przyczynia się do indukcji porodu przedwczesnego.

Spośród cytostatyków największy wpływ na zakończenie ciąży przed 37 tygodniem mają związki alkilujące, szczególnie podawane w wysokich dawkach (25,4% vs 18,4% wśród kobiet niepoddanych chemioterapii). Nie odnotowano różnicy między długością ciąży pacjentek leczonych związkami niealkilującymi a ciążą kobiet nieotrzymujących chemioterapii. Nie zauważono również wzrostu częstości porodów dzieci z masą ciała <2500g zarówno po podaniu związków niealkilujących jak i alkilujących [34].

Udokumentowano za to istotny wpływ przebytej radioterapii na czas trwania ciąży. Ryzyko porodu przedwczesnego rośnie znacząco wraz z dawką promieniowania jaką otrzymała macica. Wg Signorello i wsp. średnia częstość występowania porodów przedwczesnych u pacjentek leczonych w przeszłości onkologicznie, lecz niepoddanych radioterapii, wynosi 19,6% [34]. Odsetek ten znacząco rośnie u ciężarnych naświetlanych w młodości w obrębie macicy, osiągając wartość 26,1% przy dawce 5-25Gy, 39,6% przy 25-50Gy i aż 50% gdy dawka promieniowania przekraczała 50Gy. Dawka powyżej 25Gy zwiększa również ryzyko urodzenia dziecka o niskiej masie ciała [34].

Podobne wyniki uzyskano w badaniach oceniających przebieg ciąży kobiet chorujących w przeszłości na guz Wilmsa i otrzymujących radioterapię (>25Gy). Wskazują one na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego (<36 tyg. ciąży) i urodzenia dziecka o niskiej masie urodzeniowej (<2500g) w w/w grupie ciężarnych w porównaniu z kobietami z tym samym rozpoznaniem, ale nienaświetlanymi (odpowiednio 30% vs 9% i 25% vs 11%) [35].

Godnym ponownego podkreślenia jest fakt częstszego i rozleglejszego uszkodzenia macicy, i w konsekwencji zmniejszonego jej wymiaru, u dziewcząt naświetlanych przed pojawieniem się u nich pierwszej miesiączki, co tłumaczyłoby zwiększony

Wpływ leczenia onkologicznego na płodność kobiet i posiadanie potomstwa.

Tabela II. Zależność między typem nowotworu u matki a częstością porodów przedwczesnych, urodzeń dzieci z niską masą ciała oraz hipotroficznymi.

Rodzaj nowotworu leczonego w dzieciństwie (n=1264)	Porody przedwczesne (%)	Niska masa urodzeniowa (%)	Noworodki hipotroficzne (%)
Chłoniak Hodgkina (n=337)	19,2	5,9	9,0
Białaczka (n=291)	18,8	9,4	9,8
Mięsak kości (n=207)	20,3	9,4	10,5
Mięsak tk. miękkich (n=154)	28,9	10,3	9,5
Chłoniak nieziarniczny (n=87)	20,9	10,1	9,7
Guzy OUN (n=87)	16,2	7,5	7,3
Rak nerki (n=61)	41,5	25,6	9,3
Neuroblastoma (n=40)	9,5	6,3	11,1

Poród przedwczesny - < 37 miesiąca ciąży

Niska masa urodzeniowa - < 2,5kg

Noworodki hipotroficzne - < 10 centyla dla płci i wieku ciążowego

odsetek porodów przedwczesnych w tej grupie pacjentek. Uważa się również, że radioterapia może przyczyniać się do nasilenia procesu włóknienia w obrębie macicy i w konsekwencji do zaburzenia wydolności szyjki macicy, zahamowania wzrostu łożyska, a także zwiększenia prawdopodobieństwa nieprawidłowego położenia płodu [35, 36, 37, 38].

1.5. Wady wrodzone u płodu

Szacuje się, że w populacji ogólnej ok. 3,5% noworodków przychodzi na świat z pojedynczymi lub mnogimi wadami [39]. Większość badaczy nie potwierdza negatywnego wpływu leczenia onkologicznego przebytego w przeszłości przez matki na organogenezę u ich dzieci [40, 41]. Jednak Green i wsp. wykazali na znacznej liczbie przypadków wzrost częstości występowania wad wrodzonych u dzieci kobiet chorujących w dzieciństwie na guza Wilmsa i poddanych z tego powodu napromieniowaniu [35]. Spośród 309 noworodków zakwalifikowanych do badania, u 10% dzieci matek poddanych radioterapii zidentyfikowano wady wrodzone, w przeciwieństwie do jedynie 3,2% dzieci kobiet nienaświetlanych. W większości były to pojedyncze, izolowane wady tj. ubytek przegrody międzykomorowej czy międzyprzedsionkowej, spodziectwo, rozszczep wargi i podniebienia.

Podobnie jak w przypadku radioterapii, wydaje się że chemioterapia przebyta przez matki nie ma wpływu na wzrost teratogenezy u potomstwa. Celem dokładniejszej analizy tego problemu proponuje się utworzenie ogólnokrajowego rejestru ciąży u kobiet po oszczędzającym leczeniu nowotworów złośliwych oraz monitorowanie dzieci urodzonych przez matki leczone z tego powodu [43].

Podsumowanie

Leczenie onkologiczne przebyte w młodości niesie ze sobą ryzyko wywołania bezpłodności. Problem ten dotyczy szczególnie kobiet poddanych chemioterapii według schematów zawierających związki alkilujące lub napromienianych dawkami o wysokiej mocy w obrębie jamy brzusznej i miednicy.

Kobiety, które zachowały potencjał rozrodczy po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej mają podwyższone ryzyko urodzenia dzieci przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży, a niektóre metody leczenia (w tym wysokodawkowa radioterapia w obrębie macicy) wiążą się również z większym odsetkiem porodów dzieci o niższej masie urodzeniowej.

Zarówno chemio- jak i radioterapia zastosowane przed ciążą w większości przypadków nie zwiększają ryzyka powstawania wad wrodzonych u płodów.

Piśmiennictwo

- Ries L, Melbert D, Krapcho M, [et al.]. (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2008.
- Baker T. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1963, 158, 417-433.
- Bonnadonna G, Valagussa P. Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1985, 3, 259-275.
- Johnson J, Canning J, Kaneko T, [et al.]. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature.* 2004, 428, 145-150.
- Metcalfe K, Foulkes W, Lynch H, [et al.]. Effect of prior bilateral oophorectomy on the presentation of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2005, 3, 53-57.
- Green D, Sklar C, Boice J Jr, [et al.]. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 2374-2381.
- Collichio F, Angello R, Stalzer J, [et al.]. Pregnancy after breast cancer: from psychological issues through conception. *Oncology (Williston Park).* 1998, 12, 759-765.
- Azem F, Amit A, Merimsky O, [et al.]. Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained after subtotal colectomy for colorectal cancer and before fluorouracil-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2004, 93, 263-265.
- Green D. Fertility and pregnancy outcome after treatment for cancer in childhood or adolescence. *Oncologist.* 1997, 2, 171-179.
- Sanders J, Buckner C, Amos D, [et al.]. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol.* 1988, 6, 813-818.
- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, [et al.]. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer.* 1977, 39, 1403-1409.
- Wallace W, Shalet S, Hendry J, [et al.]. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol.* 1989, 62, 995-998.
- Faddy M, Gosden R, Gougeon A, [et al.]. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992, 7, 1342-1346.

Markowska A, et al.

14. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, [et al.]. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr*. 1992, 121, 880-884.
15. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, [et al.]. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr*. 1997, 130, 210-216.
16. Wallace W, Shalet S, Crowne E, [et al.]. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol. (R Coll Radiol)*. 1989, 1, 75-79.
17. Brnye J, Fears T, Gail M, et [al.]. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol*. 1992, 166, 788-793.
18. Sanders J, Buckner C, Amos D, [et al.]. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. *J Clin Oncol*. 1988, 6, 813-818.
19. Chiarelli A, Marrett L, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol*. 1999, 150, 245-254.
20. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005, 34, 25-27.
21. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol*. 1999, 33, 24-28.
22. Sklar C, Mertens A, Mitby P, [et al.]. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006, 98, 890-896.
23. Holm K, Nysom K, Brocks V, [et al.]. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 1999, 23, 259-263.
24. Bath L, Critchley H, Chambers S, [et al.]. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, 106, 1265-1272.
25. Bridges N, Cooke A, Healy M, [et al.]. Growth of the uterus. *Arch Dis Child*. 1996, 75, 330-331.
26. Holm K, Laursen E, Brocks V, [et al.]. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995, 6, 175-181.
27. Hawkins J, Draper G, Smith R. Cancer among 1,348 offspring of survivors of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1989, 43, 975-978.
28. Mulvihill J, Byrne J, Steinhorn S, [et al.]. Genetic disease in offspring of survivors of cancer in the young. *Am J Hum Genet*. 1986, 39, A7a.
29. Hawkins M. Is there evidence of a therapy-related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors? *J Natl Cancer Inst*. 1991, 83, 1643-1650.
30. Green D, Zevon M, Lowrie G, [et al.]. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1991, 325, 141-146.
31. Nygaard R, Clausen N, Siimes M, [et al.]. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol*. 1991, 19, 459-466.
32. Green D, Fiorello A, Zevon M, [et al.]. Birth defects and childhood cancer in offspring of survivors of childhood cancer. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997, 151, 379-383.
33. Mulvihill J, Myers M, Connelly R, [et al.]. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet*. 1987, 2, 813-817.
34. Signorello L, Cohen S, Bosetti C, [et al.]. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006, 98, 1453-1461.
35. Green D, Peabody E, Nan B, [et al.]. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2002, 20, 2506-2513.
36. Byrne J, Mulvihill J, Connelly R, [et al.]. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol*. 1988, 16, 233-240.
37. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG*. 2003, 110, suppl 20, 3-7.
38. Ananth C, Wilcox A. Placenta abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol*. 2001, 153, 332-337.
39. Mili F, Khoury M, Flanders W, [et al.]. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record linkage study. Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol*. 1993, 137, 629-638.
40. Byrne J, Rasmussen S, Steinhorn S, [et al.]. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet*. 1998, 62, 45-52.
41. Chiarelli A, Marrett L, Darlington G. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology*. 2000, 11, 161-166.
42. Lee S, Schover L, Partridge A, [et al.]. American Society of Clinical Oncology Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006, 24, 2917-2931.
43. Sikora-Szcześniak D, Sikora W, Szcześniak G. Cięża po operacji nowotworu złośliwego jajnika. *Ginekol Pol*. 2003, Suppl. 1, 181.