

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 Selektce 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 patientek 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 pulzatilně, 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.