

Zachowanie płodności u pacjentów z chorobą nowotworową

S. SAMUEL KIM, MD, FACOG

Zachowanie płodności stanowi ważne zagadnienie dla kobiet w wieku rozrodczym chorujących na raka. Kluczowe znaczenie ma skierowanie pacjentki na konsultację do specjalisty w odpowiednim czasie – najlepiej wkrótce po rozpoznaniu raka, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Postępy w leczeniu nowotworów, jakie dokonały się w ciągu ostatnich 25 lat, doprowadziły do poprawy wskaźników długoterminowego przeżycia zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci chorujących na raka. Wskaźnik przeżycia 5-letniego wśród dzieci leczonych z powodu raka przekracza obecnie 75%, a w przypadku choroby Hodgkina sięga nawet 95%.¹ Obecnie w Stanach Zjednoczonych żyje ponad 11 milionów chorych na nowotwór, a około 450 tysięcy pacjentów po leczeniu nowotworu jest w wieku rozrodczym. Co więcej, 4-5% chorych z nowo rozpoznaną chorobą nowotworową nie przekroczyło jeszcze 35 roku życia.² Po raku skóry (włączając obie postacie – kolczystokomórkową i podstawnokomórkową) rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Stanach Zjednoczonych.³ Około 5-7% wszystkich przypadków inwazyjnego raka piersi – czyli około 11 000 przypadków rocznie – rozpoznawanych jest u kobiet w wieku poniżej 40 roku życia.⁴ Przytoczone dane epidemiologiczne podkreślają wagę zagadnień swoistych dla pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej, zwłaszcza będących w wieku rozrodczym.

Ponieważ wzrasta liczba chorych z pozytywnym rokowaniem dotyczącym szansy przeżycia po leczeniu raka, płodność staje się istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia młodych kobiet z chorobą nowotworową w wywiadzie. Niestety, gonady są narządem wrażliwym na cytotoksyczne leczenie nowotworów, zwłaszcza leki alkilujące i napromienianie. Wiele kobiet po rozpoznaniu raka w młodym wieku musi poddać się chemioterapii, której skutkiem może być przedwczesne wygasanie czynności jajników, a tym samym trwałe upośledzenie płodności.

Przedwczesne wygasanie czynności jajników po chemioterapii może mieć związek z rodzajem stosowanego leku, skumulowaną dawką czynnika cytotoksycznego, wiekiem pacjentki, nie należy jednak zapominać także o innych, dodatkowych czynnikach.⁵

Chociaż większość kobiet w wieku rozrodczym pragnie zachować płodność, zwykle nie otrzymują one rzetelnej informacji na ten temat. W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez internet Partridge i wsp. stwierdzili, że zaledwie połowa respondentów odniosła wrażenie, że w chwili ustalenia rozpoznania choroby nowotworowej we właściwy sposób odniesiono się do problemu płodności.⁶ W 2006 roku American Society of Clinical Oncology opublikowało wytyczne zalecające, aby onkolodzy omawiali problemy płodności z chorymi w wieku reprodukcyjnym i w razie potrzeby kierowali ich do specjalisty medycyny rozrodu oraz ośrodków wsparcia psychologicznego i socjalnego.⁷ Mimo to mniej niż połowa wszystkich lekarzy praktykujących w Stanach Zjednoczonych stosuje się do tych zaleceń.⁸ Pominięcie tego tematu może wywołać w przyszłości uczucie bólu i żalu u tych chorych, stąd niezwykle ważne jest, aby pracownicy opieki zdrowotnej poruszali tematy związane z przyszłą płodnością, włączając metody jej zachowania przed wdrożeniem leczenia onkologicznego, które może być toksyczne dla gonad.

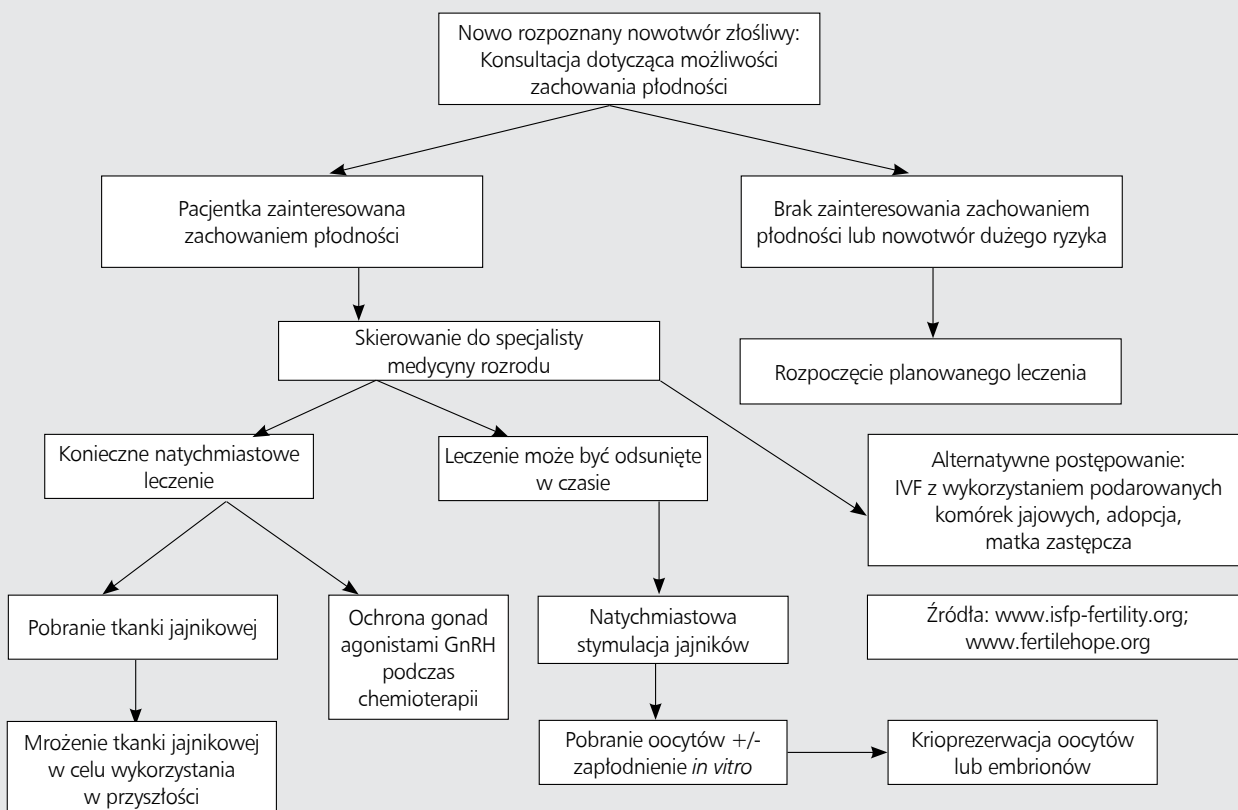
Dostępne obecnie opcje zachowania płodności obejmują zastosowanie agonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), kontrolowaną hiperstymulację jajników wraz z krioprezerwacją dojrzałych komórek jajowych lub zarodków, mrożenie niedojrzałych komórek jajowych lub procedurę dojrzewania oocytów *in vitro* i zamrożenie dojrzałych. Możliwa jest także krioprezerwacja fragmentów tkanki jajnika. Warto zauważyć, że z wyjątkiem mrożenia zarodków, większość z tych metod wciąż uważana jest za leczenie eksperymentalne. Dodatkowe opcje obejmują zapłodnienie

Dr Kim, associate professor, head, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, director, Fertility Preservation Program, University of Kansas Medical Center, Kansas City. President, International Society for Fertility Preservation (ISFP).

Dr Kim nie zgłasza konfliktu interesów w związku z treścią powyższego artykułu.

RYCINA

Metody zachowania płodności u kobiet chorych na raka



pozaustrojowe z wykorzystaniem komórek jajowych dawczyni, matkę zastępczą oraz adopcję (rycina).

Metody te można także stosować u chorych na inne choroby wymagające gonadotoksycznej chemioterapii czy radioterapii, takie jak toczeń rumieniowaty układowy czy mikroskopowe zapalenie naczyń. Konsultację specjalisty medycyny rozrodu przed włączeniem leczenia powinni ponadto odbyć także młodzi chorzy na niedokrwistość sierpowatokrwinkową lub inne choroby szpiku wymagające przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

O ile przedstawione opcje zachowania płodności nie są już uważane za kontrowersyjne, to ich możliwe implikacje społeczne pozostają tematem dyskusji. Ponieważ wzrasta liczba kobiet odwołujących macierzyństwo ze względu na edukację i karierę zawodową, również w tej grupie w przyszłości należy się spodziewać zwiększenia zapotrzebowania na metody zachowujące płodność.

Ośłona hormonalna z zastosowaniem agonistów GnRH

Protekcyjne działanie agonistów GnRH w stosunku do gonad i osłona przed wynikającą z chemioterapii tok-

sycznością pozostają kontrowersyjne. Wyniki opublikowanych badań są niespójne i mało przekonujące, głównie ze względu na nieoptymalne zaprojektowanie lub niewystarczającą liczbę uczestników. Niedawno opublikowany przegląd i metaanaliza 11 prospektywnych badań kontrolowanych placebo (8 bez randomizacji i 3 z randomizacją), w których pierwotnym punktem końcowym był brak objawów przedwczesnego wygasania czynności jajników po leczeniu, wykazały, że dodanie w czasie chemioterapii agonistów GnRH mogło spełniać funkcję ochronną w stosunku do gonad (iloraz szans [odds ratio, OR] 10,57; 95% przedział ufności [PU] 5,22-21,39).⁹ Warto jednak odnotować, że na wyniki tej metaanalizy wpływ miały rezultaty badań przeprowadzonych bez randomizacji.

Obecnie trwają szeroko zakrojone, prospektywne badania randomizowane mające na celu ocenę protekcyjnego działania agonistów GnRH. Mimo że z wnioskami dotyczącymi ich skuteczności należy wstrzymać się do zakończenia badań, włączenie leczenia agonistami GnRH podczas chemioterapii stanowi dopuszczalną opcję, zwłaszcza jeśli inne opcje terapeutyczne zawiodły lub nie mogą być zastosowane. Zwykle czas leczenia agonistami GnRH nie przekracza 6 miesięcy, należy

jednak pamiętać, że ich dłuższe stosowanie wiąże się z rozwojem osteoporozy, nawet w przypadku młodych chorych na nowotwory.

Mrożenie zarodków

Mrożenie (krioprezewacja) zarodków stanowi obecnie uznaną technikę stosowaną w codziennej praktyce. Według raportu Society for Assisted Reproductive Technology z 2008 roku aktualny wskaźnik żywych urodzeń na transfer w przypadku zarodków poddanych mrożeniu u kobiet poniżej 35 roku życia wynosi w Stanach Zjednoczonych 35,6%.¹⁰ Cała procedura krioprezewacji zarodków zajmuje zwykle 2-5 tygodni i wymaga kontrolowanej stymulacji jajników gonadotropinami, pobrania oocytów oraz zapłodnienia ich w warunkach *in vitro*. Takie ramy czasowe mogą nie wchodzić w grę w przypadku kobiet chorych na raka, zwłaszcza jeśli wymagają one natychmiastowego leczenia. Stosowanie gonadotropin prowadzi ponadto do bardzo dużego wzrostu stężenia estradiolu, co może być niepożądane u kobiet z nowotworem hormonozależnym, takim jak na przykład rak piersi wykazujący ekspresję receptorów estrogenowych.

U kobiet chorych na raka piersi alternatywnym postępowaniem może być stymulacja wzrostu pęcherzyków jajnikowych tamoksyfenem lub letrozolem, chociaż oba leki wywołują wzrost niewielkiej liczby pęcherzyków, często niewystarczającej do uzyskania odpowiedniej liczby zarodków nadających się do zamrożenia. Aby tę metodę uczynić bardziej praktyczną, opracowano protokół stymulacji łączący niewielkie dawki gonadotropin z letrozolem lub tamoksyfenem. Chociaż jest zbyt wcześnie, aby oceniać bezpieczeństwo i skuteczność tej metody stymulacji u kobiet chorych na raka piersi, wstępne wyniki wyglądają zachęcająco.¹¹ Metodę krioprezewacji zarodków należy brać pod uwagę w przypadku kobiet z chorobą nowotworową, które są już po okresie dojrzewania, mają stałego partnera lub nie wykluczają wykorzystania nasienia dawcy, a czas potrzebny do stymulacji jajników nie wpłynie na skuteczność leczenia choroby podstawowej.

Mrożenie komórek jajowych

Mrożenie komórek jajowych stanowi alternatywę dla krioprezewacji zarodków i jest idealną opcją dla kobiet nieposiadających stałego partnera i niewyrażających zgody na wykorzystanie nasienia dawcy. Podczas tej procedury pacjentka poddawana jest kontrolowanej stymulacji jajników i pobraniu oocytów, które nie muszą być od razu zapłodniane w warunkach *in vitro*. Dzięki temu omijany jest cały proces zapłodnienia i hodowli zarodków.

W wyniku zastosowania procedury mrożenia oocytów na świecie urodziło się dotychczas ponad 1000 zdrowych dzieci.¹² Chociaż jest to wciąż metoda uznawana w Stanach Zjednoczonych za eksperymentalną, aktualne wskaźniki

żywych urodzeń uzyskanych po zapłodnieniu oocytów poddanych mrożeniu są porównywalne ze wskaźnikami urodzeń dzieci po transferach mrożonych zarodków. Warto odnotować fakt, że dotąd nie stwierdzono większego odsetka wad wrodzonych u dzieci urodzonych po mrożeniu komórek jajowych w stosunku do dzieci z ciąży poczętych naturalnie,¹⁴ chociaż okres obserwacji jest zbyt krótki, aby móc wyciągnąć wnioski na temat bezpieczeństwa tej metody.

Dojrzałe komórki jajowe mogą być zamrażane metodą wolnego schładzania lub witrifikacji. W procesie witrifikacji formowanie kryształów lodu jest praktycznie wyeliminowane, co potencjalnie zmniejsza ryzyko uszkodzeń ultrastrukturalnych w komórce. W istocie w licznych badaniach odnotowano znacząco większy odsetek ciąży klinicznych w przypadku transferu zarodków uzyskiwanych po witrifikacji komórek jajowych. Po analizie danych z lat 1998-2008 stwierdzono, że wskaźnik oocytów przeżywających mrożenie był większy w przypadku witrifikacji (81%) w porównaniu z poddawanymi powolnemu mrożeniu (68%), a wskaźnik zapłodnień (odsetek zygot z obecnymi przedjądrzami) wyniósł 79% w grupie witrifikowanej oraz 73% w poddanej powolnemu mrożeniu. Żywe urodzenia na transfer wyniosły odpowiednio 34% w grupie, w której oocyty witrifikowano, oraz 14%, gdy poddano je powolnemu mrożeniu.¹²

Mrożenie tkanki jajnikowej

Krioprezewacja tkanki jajnikowej jest stosunkowo nową metodą stosowaną do zachowania płodności i może być jedyną opcją dla dziewcząt przed pokwitaniem, u których niemożliwa jest zwłoka w rozpoczęciu leczenia, oraz kobiet, które nie chcą poddawać się stymulacji jajników. Metoda ta jest wciąż na wczesnym etapie rozwoju i doświadczenia z nią związane są ograniczone. Podkreśla się kilka korzystnych cech wyróżniających tę strategię: pozwala ona na długotrwałe przechowywanie dużej liczby niedojrzałych oocytów, które można wykorzystać w przyszłości, przeszczep tkanki jajnika daje szansę na przywrócenie nie tylko funkcji rozrodczych, ale także czynności hormonalnej, nie powoduje opóźnienia w rozpoczęciu leczenia choroby nowotworowej, nie ma także wpływu na zwiększenie stężenia hormonów w osoczu. Z drugiej strony, pacjentka musi mieć świadomość, że jest to procedura inwazyjna, niepozbawiona ryzyka powikłań. Obecnie tkankę jajnikową pobiera się podczas laparoskopii. Przed zamrożeniem fragmenty tkankowe są cięte na bardzo cienkie plastry (o wymiarach około 5 mm × 5 mm × 1 mm).¹³

Wskaźnik pęcherzyków przeżywających mrożenie i rozmrażanie wynosi około 70-80% (przede wszystkim są to pęcherzyki primordialne).¹⁴ Problem, jaki się pojawia, to opracowanie metody dojrzewania oocytów zawartych w przechowywanej tkance jajnikowej w chwili, kiedy pa-

Kluczowe zagadnienia

- Dzięki krioprezewacji komórki jajowe mogą być przechowywane przez dłuższy czas, co umożliwia ich wykorzystanie w przyszłości.
- Zachowanie płodności ściśle zależy od liczby pęcherzyków w jajnikach, która maleje wraz z wiekiem.
- Bezpieczeństwo przeszczepiania tkanki jajnikowej ma kluczowe znaczenie, gdyż w czasie procedury możliwe jest ponowne wprowadzenie do organizmu komórek rakowych.

pacjentka jest gotowa na macierzyństwo. Prawdopodobnie w przyszłości niedojrzałe oocyty będą poddawane metodom stymulacji dojrzewania w całości w warunkach hodowli laboratoryjnej, obecnie jednak jedyną realną metodą przywrócenia płodności w takich przypadkach jest przeszczepienie rozmrożonej tkanki pacjentki. Dotąd po przeszczepieniu tkanki jajnika na świecie urodziło się 15 zdrowych noworodków (włączając w to dane niepublikowane).¹⁵

Krytycznym czynnikiem warunkującym sukces jest wiek pacjentki, co wynika z faktu, że prawdopodobieństwo przywrócenia funkcji jajnika, a wraz z nią płodności, ściśle zależy od liczby pęcherzyków znajdujących się w jajniku, która maleje z wiekiem. Krioprezewacja tkanki jajnikowej nie jest zalecana w przypadku kobiet w wieku powyżej 39 r.ż. lub jeśli stężenie hormonu antymullerowskiego jest mniejsze niż 0,4 ng/ml. Chociaż skuteczność tej metody pozostaje na razie nieznaną, porównanie liczby dzieci urodzonych dzięki tej metodzie z ogólną liczbą wykonanych transplantacji tkanki jajnika wypada obiecująco. Szacuje się, że dotychczas na świecie przeprowadzono około 40 procedur przeszczepienia rozmrożonej tkanki jajnikowej.¹⁶

Kluczowym zagadnieniem jest bezpieczeństwo przeszczepiania przechowywanej tkanki jajnika, gdyż w przypadku niektórych rodzajów nowotworów procedura ta niesie ze sobą ryzyko ponownego wszczepienia komórek nowotworowych. Dotychczas przeprowadzono ponad 40 procedur transplantacji tkanki jajnika u kobiet chorujących na różne rodzaje nowotworów, włączając raka piersi, raka szyjki macicy, chłoniaki niezłośliwe, chłoniaki Hodgkina oraz mięsaki Ewinga, nie odnotowując żadnego przypadku reimplantacji komórek nowotworowych. Kim i wsp. wykazali na modelu ksenogenicznym bezpieczeństwo przeszczepiania ludzkiej tkanki jajnikowej od pacjentek z chłoniakiem.¹⁷ Odnotowano jednak przypadki obecności komórek nowotworowych w tkance jajnika w chwili jej pobrania od pacjentki, przed zamrożeniem.¹⁸ Wszystkie pacjentki poddawane transplantacji tkanki jajnika powinny otrzymać odpowiednią poradę i być poinformowane o ryzyku wszczepienia komórek nowotworowych. Zanim metoda stanie się standardo-

wym postępowaniem, należy opracować wiarygodne metody przesiewowe wykrywające minimalne ilości komórek nowotworowych w tkance jajnika.

Podsumowanie

Większość chorych na nowotwory będących w wieku rodzimym postrzega swoją płodność jako ważne zagadnienie i pragnie ją zachować.

Opcje zachowania płodności u kobiet chorujących na nowotwory złośliwe obejmują mrożenie zarodków, komórek jajowych oraz tkanki jajnikowej. Ważne, aby konsultacja dotycząca przyszłej płodności nastąpiła wkrótce po ustaleniu rozpoznania choroby nowotworowej. Jeżeli pacjentka pragnie zachować płodność, należy ją w odpowiednim czasie skierować do specjalisty medycyny rozrodu, informując o możliwych korzyściach, ale także ryzyku, gdyż w wielu przypadkach okno czasowe między rozpoznaniem raka a rozpoczęciem leczenia jest bardzo wąskie. Wciąż wiele młodych pacjentek bezpowrotnie traci możliwość zachowania płodności z powodu braku odpowiedniej konsultacji przeprowadzonej we właściwym czasie.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 5, May 2011, p. 48. Preserving fertility in patients who have cancer.

PIŚMIENNICTWO

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(1):15-36. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2001;51(2):144.
2. Knapp CA, Quinn GP. Healthcare provider perspectives on fertility preservation for cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2010;156:391-401.
3. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. Cancer Stat Fact Sheets. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts>. Accessed April 15, 2011.
4. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009;36(3):237-249.
5. Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril.* 2006;85(1):1-11.
6. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(20):4174-4183.
7. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2917-2931.
8. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5952-5957.
9. Kim SS, Lee JR, Jee BC, et al. Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(4):740-752.
10. Society for Assisted Reproductive Technology. <http://www.sart.org>. Accessed April 10, 2011.
11. Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1535-1543.
12. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(6):769-776.
13. Kim SS, Yin H, Gosden RG. Cryobanking of ovarian and testicular tissue for children and young adults. In: Tulandi T, Gosden RG (eds). *Preservation of Fertility.* London: Taylor & Francis; 2004:157-173.
14. Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod.* 1996;11(7):1487-1491.

15. Donnez J, Silber S, Andersen CY, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Ann Med*. January 13, 2011. Epub ahead of print.
16. von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer*. 2009;45(9):1547-1553.
17. Kim SS, Radford J, Harris M, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod*. 2001;16(10):2056-2060.
18. Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2011;95(2):803.e3-803.e6.

KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski
Redaktor naczelny *Ginekologii po Dyplomie*

Troska o losy pacjenta po leczeniu onkologicznym to wyższy stopień wtajemniczenia medycznego. Wiele naszych pacjentek otrzymuje informację: albo chce Pani żyć, albo będzie Pani stosować, brać, chcieć, móc, pragnąć ... Właściwie całe życie powinno zostać poddane reżimowi procedur onkologicznych. Szafując życiem, szansą wyleczenia, ryzykiem wznowy, każdego pacjenta można postawić pod ścianą i okaleczyć emocjonalnie. Wszystko, co nie ma na celu usunięcia nowotworu, jest działaniem na szkodę pacjenta. Kto by zwracał uwagę na jakość życia, na dolegliwości będące konsekwencją leczenia onkologicznego? Chcesz żyć – to nie dyskutuj, tylko cierp. Jestem przekonany, że jeżeli te zdania przeczyta jakiś „klasyczny” onkolog, to będzie miał chęć mnie rozstrzelać. Ale zanim to zrobi, niech odpowie na pytanie, jaka część jego pacjentów, mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii, miała zdeponowane nasienie w banku – najprostsze, banalne zalecenie: oddać nasienie i zamrozić, można je wykorzystać i z jednej porcji mieć tuzin dzieci, można je wyrzucić i nie wykorzystać do niczego. Koszty symboliczne, efektywność przeogromna, tylko przerażony facet z nasieniem przed orchidektomią czy z chłoniakiem przed kursem chemioterapii od kogoś musi tę wiedzę otrzymać. Od kogo?

Od lat zajmuję się medycyną rozrodu. Nie raz trafiły do mnie pacjentki przed planowanym leczeniem onkologicznym,

tylko że nie przypominam sobie, aby któraś z nich została skierowana przez onkologa. Mamy w naszym kraju możliwość przechowywania zamrożonego nasienia (najbardziej banalny sposób prezerwacji płodności), mamy możliwość zastosowania stymulacji jajczkowania, potrafimy stymulować, stosując tamoksyfen czy letrozol, możemy zamrażać zarodki (najlepszy sposób krioprezerwacji płodności kobiet posiadających stałych partnerów, z którymi w przyszłości będą chciały mieć dzieci), mamy w Polsce ośrodki, w których można dokonać wtryfikacji komórek jajowych, ba, mamy już dzieci z komórek odmrożonych po wtryfikacji (chyba najlepsza metoda dla kobiet nieposiadających jeszcze partnera mającego pełnić funkcję ojca), potrafimy mrozić fragmenty tkanki jajnikowej (z tego, co wiem, chyba jeszcze w Polsce nie ma ciąży po zamrożeniu i przeszczepieniu tkanki jajnikowej). Czyli tak naprawdę dysponujemy praktycznie wszystkimi skutecznymi metodami zachowania płodności, tylko jest jeden problem: „Panie doktorze, jak miałam 25 lat, miałam chłoniaka, dostałam chemię, przestałam miesiączkować, FSH mam 120, minęły 4 lata, czuję się dobrze, chyba jestem wyleczona, to ogromny sukces onkologów, ale ja teraz chciałabym mieć dziecko...”.

Może będę miał kolejnych wrogów, ale dajcie ten tekst znajomym onkologom, może w konsekwencji jakaś pacjentka trafi do Was przed, a nie po wykastrowaniu. W każdym takim przypadku służę Wam pomocą, dajmy szansę młodym chorym, ale uleczalnie chorym kobietom, na bycie w przyszłości matkami. Szansę, nie pewność. Ale ta szansa czasami jest nie mniej ważna niż wynik ostateczny.