

HEMATOLOGIA/ONKOLOGIA

## Wpływ leczenia przeciwnowotworowego w dzieciństwie na płodność kobiet

### Źródło:

Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2677-2685; doi: 10.1200/JCO.2008.20.1541

### PICO

#### Pytanie:

Jaki wpływ na płodność kobiety ma przebyte w dzieciństwie leczenie przeciwnowotworowe?

#### Rodzaj zagadnienia:

Szkodliwy wpływ/rokowanie

#### Projekt badania:

Retrospektywne badanie kohortowe

Autorzy pochodzący z wielu ośrodków wykorzystali dane pochodzące z Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), aby wyłonić kobiety leczone w dzieciństwie lub okresie dorastania z powodu nowotworu złośliwego i ocenić wpływ tego leczenia na płodność. CCSS było wieloosrodkowym, sponsorowanym przez National Cancer Institute retrospektywnym badaniem kohortowym gromadzącym dane 20 720 osób, u których w latach 1970-86 rozpoznano nowotwór wieku dziecięcego, a ich leczenie zakończono przed ponad 5 laty.

Przeanalizowano dane uzyskane na podstawie 5149 kwestionariuszy nadesłanych przez kobiety w wieku 15-45 lat, które nie przebyły sterylizacji chirurgicznej. Grupę kontrolną utworzono z sióstr chorych najbliższych im wiekiem (n=1441). Informacje o zastosowanej chemio- i radioterapii zaczerpnięto z dokumentacji medycznej kobiet leczonych z powodu nowotworu. Obliczono skumulowane dawki leków alkilujących, aby określić zsumowaną punktację dawki tych leków (AAD). Po uwzględnieniu zmiennych zakłócających porównano wskaźniki płodno-

ści wśród wcześniej leczonych z uzyskanymi u kobiet z grupy kontrolnej.

W porównaniu z grupą kontrolną kobiety z populacji CCSS były młodsze, częściej samotne, rzadziej po studiach, na ogół nigdy nie wyszły za mąż i zwykle nie paliły tytoniu. Po skorygowaniu o te cechy ryzyko względne (RR) zajścia kiedykolwiek w ciążę w porównaniu z ich siostrami wyniosło 0,81 (95% PU 0,73-0,90). Wśród kobiet z populacji CCSS stwierdzono korelację między większą dawką promieniowania podanego na jajniki/macicę a mniejszą szansą na zajście w ciążę. Większym dawkom promieniowania podanym na podwzgórze lub przysadkę również towarzyszyła mniejsza szansa na zajście w ciążę. Chore z wysoką punktacją w skali AAD i otrzymujące lomustynę (RR=0,44) lub cyklofosfamid (RR=0,8) miały mniejszą szansę na zajście w ciążę kiedykolwiek. Płodność zmniejszała się również w miarę zwiększania skumulowanej dawki poszczególnych leków.

Autorzy uznali, że u kobiet leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego występują zaburzenia płodności. Czynniki ryzyka niepłodności są: duże dawki promieniowania podane na podwzgórze, jajniki lub macicę, duże skumulowane dawki leków alkilujących oraz stosowanie lomustyny bądź cyklofosfamidu.

### Komentarz

#### Anthony Vilella, MD, FAAP

Pediatric Hematology/Oncology Children's Hospital of the King's Daughters, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA

Dr Vilella deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Okolo 78% wszystkich dzieci, u których przed ukończeniem 15 lat rozpoznano nowo-

twór złośliwy, przeżywa obecnie pięć lat, a już wkrótce jedna na 450 osób będzie w odległym okresie po leczeniu z powodu nowotworu wieku dziecięcego.<sup>1,2</sup> Chemioterapia i radioterapia mają jednak znaczące odległe skutki (patrz AAP Grand Rounds 2009;21:58; 2008;20:63-64; 2007;18:62-63; 2005;13:13-14 [Pediatria po Dyplomie. 2006;10 (3):88-89]).

Mimo dobrze znanego zagrożenia bezpłodnością, jakie stwarza leczenie przeciwnowotworowe, wśród kobiet przeprowadzono zaledwie kilka badań epidemiologicznych mających na celu lepsze poznanie tej zależności i wyłonienie czynników ryzyka. W rzeczywistości w kilku badaniach nie wykazano znacznego upośledzenia płodności kobiet leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego.<sup>3-4</sup> Omawiane badanie dostarcza bardzo poszukiwanych informacji ułatwiających bliższe omówienie z chorymi zagrożenia ich płodności w związku z zaleceniem stosowania swoistej chemio- lub radioterapii. Dane uzyskane podczas tego badania mogą się okazać przydatne w projektowaniu przyszłych badań klinicznych, aby zminimalizować ryzyko bezpłodności, zachowując możliwość wyleczenia.

Przyczyną niewydolności jajników może być bezpośredni wpływ leków cytotoksycznych lub promieniowania na jajniki, lub pośrednie działanie wynikające z napromieniania mózgu powodującego niedobór gonadotropiny i wtórny niedorozwój gonad.<sup>5</sup> Kobiety leczone wcześniej z powodu nowotworu są również narażone na wcześniejsze wystąpienie menopauzy, co znacznie skraca czas, w którym mają szansę na zajście w ciążę. Główną zaletą omawianego badania jest uwzględnienie wszystkich tych przyczyn niepłodności.

Głównym ograniczeniem tego badania jest to, że nie informuje ono o pragnieniu zajścia w ciążę wyrażanym przez uczestniczki bada-

nia. Niewykluczone, że złe doświadczenie związane z przebyciem nowotworem złośliwym może wpłynąć na chęć posiadania dzieci przez te kobiety, zwłaszcza w połączeniu ze znanymi czynnikami zakłócającymi, takimi jak wiek, rasa lub stan cywilny. Ponadto autorzy podali tylko liczbę ciąż, a nie liczbę żywych urodzeń, nie odnieśli się zatem do potencjalnej zależności między leczeniem przeciwnowotworowym a poronieniami.

Zaburzenia płodności występujące wśród uczestniczek badania leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego podkreślają znaczenie dalszej obserwacji tej populacji chorych. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej powinien być tego świadom i mieć pewność, że chora podlega właściwej opiece oraz badaniom przesiewowym. Chore należy kierować

do klinik zajmujących się odległymi skutkami leczenia, w których nieodłączną częścią wszechstronnego programu są zagadnienia dotyczące endokrynologii i reprodukcji. Wytyczne są dostępne również na stronie internetowej Children's Oncology Group <http://www.survivorshipguidelines.org>.

**Słowa kluczowe:** nowotwór wieku dziecięcego, płodność, kobiety leczone z powodu nowotworu w dzieciństwie

#### Piśmiennictwo

1. Horner MJ, et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006*, National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), na podstawie danych SEER z listopada 2008 r., umieszczonych na stronie internetowej w 2009 r.
2. Meadows AT. *Curr Probl Cancer*. 2003;27:112-126.
3. Chiarelli AM, et al. *Am J Epidemiol*. 1999;150:245-254.

4. Byrne J, et al. *N Engl J Med*. 1987;317:1315-1321.

5. Sklar CA, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1113-1121.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 22, No. 3, September 2009, p. 28: Fertility in Female Childhood Cancer Survivors, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.