

Zachowanie płodności po leczeniu onkologicznym i gonadotoksycznym („oncofertility”)

ROBERT JACH, IWONA SZYMUSIK, MICHAŁ CIEBIERA

DEFINICJA I RYS HISTORYCZNY

Zachowanie płodności u chorych po leczeniu onkologicznym i gonadotoksycznym („oncofertility”) to jedna z najnowszych dziedzin medycyny, łącząca onkologię i medycynę rozrodu. Powstała w odpowiedzi na rosnący problem ograniczenia płodności jako działania niepożądanego terapii przeciwnowotworowych.

Termin ten został użyty po raz pierwszy w 2005 roku przez Teresę K. Woodruff z American Society for Reproductive Medicine (ASRM).

EPIDEMIOLOGIA

Choroby nowotworowe są coraz poważniejszym problemem zdrowia publicznego. Przez wiele lat zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych się zwiększała. Dopiero od niedawna obserwuje się wyhamowanie tej tendencji. W ostatnich latach dokonano znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu nowotworów, a tym samym wydłużyła się oczekiwana długość życia pacjentów i odsetek wyleczeń. Coraz poważniejszym problemem stają się w związku z tym powikłania i działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego, np. utrata zdolności rozrodczej zarówno kobiety, jak i mężczyzny. W odróżnieniu od długoterminowych działań niepożądanych, takich jak upośledzenie czynności wątroby i nerek, problem jatrogennej niepłodności wiąże się nie tylko z konsekwencjami biologicznymi, ale i w ogromnej mierze z psychologicznymi, które nie podlegają precyzyjnej definicji ani pomiarom.

W ciągu ostatnich 30 lat zachorowalność na nowotwory wzrosła ponaddwukrotnie. Według Globocan w roku 2018 było to w przypadku Polski 185 630 przypadków. Nowotworami najczęściej stwierdzanymi u kobiet są: rak piersi (22,4%), rak płuca (11,7%) i nowotwór jelita grubego (11,6%). Pozostałe to: rak trzonu macicy (8,7%) i rak jajnika (5,6%).

U mężczyzn sytuacja jest nieco inna, najczęściej stwierdza się raka płuca (18,9%), raka gruczołu krokowego (16,1%) i nowotwór jelita grubego (14,7%). Częste są również: rak pęcherza moczowego (8,6%) oraz rak żołądka (4,4%).

Ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy zwiększa się z wiekiem. 60% nowotworów u kobiet i 70% u mężczyzn rozwija się po 60 r.ż. Trend ten kształtuje się różnie w różnych przedziałach wiekowych. Wśród młodych dorosłych (w wieku 20–44 lata) zachorowalność kobiet jest prawie dwukrotnie większa niż mężczyzn. Nowotwory różnego typu dominują w różnych grupach wiekowych. Pomimo ogromnych postępów w leczeniu wciąż poważnym problemem są choroby nowotworowe wieku dziecięcego. Według danych z roku 2018 u dzieci najczęściej diagnozuje się białaczki i chłoniaki, a także nowotwory mózgu i układu nerwowego.

Ogromnym problemem dla tej grupy wiekowej są również nowotwory złośliwe gonad, nerki i tarczycy.

Na świecie w roku 2018 w grupie młodych dorosłych, tj. osób w wieku 20–44 lata, wśród kobiet najwyższy wskaźnik zapadalności miał rak piersi (ok. 29,1/100 000), rak szyjki macicy (12,3/1 000 000), tarczycy (11,1/1 000 000) oraz jajnika (4,1/100 000). U mężczyzn – rak wątroby (3,6/100 000), nowotwór jelita grubego (3,4/100 000) oraz rak jądra (3,1/100 000).

Omawiając problem zachowania płodności, nie sposób pominąć epidemiologii niepłodności. Niepłodność może także występować jeszcze przed podjęciem leczenia onkologicznego, być jego skutkiem lub być uwarunkowana dwustronnie.

Trendy niepłodności są podobne od 20 lat, jednak w liczbach bezwzględnych sytuacja wydaje się niepokojąca. W 1990 roku niepłodnością było dotkniętych około 42 mln par, a w 2010 roku już 48,5 mln.

Według rejestrów European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE – Europejskiego Towarzystwa Rozrodu i Embriologii Człowieka) blisko 1 na 50 dzieci rodzi się w wyniku zastosowania metod wspomaganego rozrodu. W roku 2014 zareportowano zastosowanie 776 556 cykli leczenia – o 13,1% więcej niż w roku 2013, co pokazuje skalę problemu niepłodności. Indywidualnie staje się ona jeszcze większa, gdy do niepłodności dołącza choroba nowotworowa.

„ONCOFERTILITY” JAKO LECZENIE ZESPOŁOWE

Kluczowe znaczenie dla sukcesu terapii zachowującej płodność ma interdyscyplinarna opieka nad pacjentem onkologicznym. W skład zespołu „oncofertility” powinni wchodzić onkolog lub hematolog, chirurg onkologiczny, radioterapeuta, ginekolog lub urolog, specjalista medycyny rozrodu lub endokrynolog, a także pielęgniarka, psycholog oraz inni pracownicy medyczni zaangażowani w opiekę nad pacjentem onkologicznym. W celu zapewnienia sprawności procesu terapeutycznego konieczne są nadzór i kierowanie postępowaniem przez jedną osobę.

Podobne standardy postępowania powinny być stosowane w odniesieniu do pacjentów z chorobami reumatycznymi, gdyż w ich przypadku leczenie także może powodować ograniczenie potencjału rozrodczego. Rolą reumatologa jest poinformowanie pacjenta o możliwościach zachowania płodności i skierowanie do odpowiednich specjalistów.

Podstawowym kryterium przy podejmowaniu decyzji dotyczących postępowania medycznego jest dobro pacjenta. W przypadku wątpliwości co do postępowania nadrzędną rolę odgrywa leczenie choroby nowotworowej.

Programy (i ośrodki) zachowania płodności powinny być powiązane z programami (i ośrodkami) technik wspomaganego rozrodu (ART – assisted reproductive technology) zapewniającymi techniki zachowania płodności, w tym kriokonserwację zarodków, oocytów i tkanki jajnikowej. Programy te powinny obejmować również analogiczną infrastrukturę do kriokonserwacji tkanki jądra i nasienia.

Ponadto powinny być dostępne przez cały rok i gwarantować szybkie przyjmowanie pacjentów oraz umożliwiać poradnictwo z zakresu „oncofertility” przed okresem pokwitania.

LECZENIE PRZECIWNOWOTWOROWE A UTRATA PŁODNOŚCI

Choroba nowotworowa może zmniejszać zdolności rozrodcze jeszcze przed wdrożeniem właściwego leczenia poprzez wpływ na oś podwzgórze-przysadka-gonady. U kobiet zmniejszenie zdolności rozrodczych może objawiać się cyklami bezowulacyjnymi lub zaprzestaniem miesiączkowania. U mężczyzn jest to szczególnie wyraźne w przypadku raka jądra – produkowana przez guz gonadotropina kosmówkowa prowadzi do zmniejszenia stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i zwiększenia stężenia hormonu luteinizującego (LH). Wówczas nie tylko pogarszają się parametry nasienia, ale także aktywność seksualna. W przy-

padku pacjentów z ziarnicą złośliwą utrzymujące się stany podgorączkowe są związane z oligospermia lub przejściową azoospermia.

LECZENIE PRZECIWNOWOTWOROWE A PŁODNOŚĆ MĘŻCZYZN

Zastosowanie chemioterapii i radioterapii w dużej mierze wiąże się z upośledzeniem procesu spermatogenezy. Do najbardziej gonadotoksycznych należą związki alkilujące. W tabeli 1 przedstawiono wpływ leczenia przeciwnowotworowego różnymi chemioterapeutykami na funkcję nabłonka plemnikotwórczego.

Radioterapia powoduje zmniejszenie liczby komórek germinalnych w sposób wprost proporcjonalny do dawki (bezpośrednie naświetlanie jąder lub rozproszenie dawki z innego rejonu ciała). Dawki >0,2 Gy mogą zakłócać spermatogenezę, po dawce 1 Gy powrót funkcji jądra uzyskuje się po około roku, po 2 Gy po 2,5–3,5 roku. Natomiast dawka >4 Gy upośledza ją w sposób nieodwracalny – wrazliwość komórek germinalnych jest w tym przypadku dużo większa niż komórek somatycznych. Dodatkową różnicą jest to, że dawki frakcjonowane są dużo bardziej szkodliwe dla jąder niż dawka pojedyncza w przeciwieństwie do innych narządów, w tym jajnika. Na przykład dawki frakcyj-

Tabela 1. Wpływ leczenia chemicznego i radioterapii na spermatogenezę – wybrane schematy leczenia wg American Society of Clinical Oncology

Leczenie przeciwnowotworowe u mężczyzn	Skutek
Radioterapia (>2,5 Gy na jądra) Chlorambucyl Cyklofosfamid Prokarbazyna Melfalan Cisplatyna Karboplatyna (nie zawsze występuje azoospermia)	Przedłużona azoospermia
BCNU (karmustyna) CCNU (lomustyna)	Azoospermia w wieku dorosłym, jeżeli leczenie zostało zakończone przed uzyskaniem dojrzałości
Busulfan Ifosfamid BCNU (karmustyna) Clormetyna Daktynomycyna	Duże prawdopodobieństwo wystąpienia azoospermii
Doksorubicyna Tiotepa Arabinozyd cytozyny Winblastyna Winkrystyna	Podawane osobno zmniejszają przejściowo liczbę plemników; w kombinacji z lekami wymienionymi powyżej wpływają na przedłużoną azoospermie
Amsakryna, bleomycyna, dakarbazyna, daunorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, fluorouracyl, 6-merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron Radioterapia 0,2–0,7 Gy na jądra	W dawkach stosowanych konwencjonalnie wywołują jedynie przejściowe zmniejszenie liczby plemników; możliwy jednak efekt addycyjny
Prednizon	Małe prawdopodobieństwo wpływu na spermatogenezę
Interferon α Radioterapia <0,2 Gy na jądra	Nie wpływa na spermatogenezę
Taksany, oksaliplatyna, irynotekan, inhibitory kinazy tyrozynowej, przeciwciała monoklonalne	Nieznany wpływ na spermatogenezę

ne 0,15–0,5 Gy powodują oligospermie, a dawka frakcyjna 0,6 Gy – azospermie.

LECZENIE PRZECIWNOWOTWOROWE A PŁODNOŚĆ KOBIET

Gonadotoksyczność leczenia zależy od wieku pacjentki, protokołu chemioterapii (rodzaj i łączna dawka leku) oraz wyjściowej rezerwy jajnikowej. Największe ryzyko uszkodzenia gonad wiąże się z postępowaniem poprzedzającym przeszczepienie szpiku – przedwczesna niewydolność jajników (POI – premature ovarian insufficiency) dotyka ponad 80% pacjentek. Podobnie jak u mężczyzn do najbardziej gonadotoksycznych zalicza się związki alkilujące. W tabeli 2 przedstawiono wpływ różnych schematów chemioterapii na ryzyko POI u kobiet. Niektóre leki o dużym potencjale gonadotoksycznym (np. cyklofosfamid) są często wykorzystywane w terapii nieonkologicznej, np. w toczeniu rumieniowatym układowym czy ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Pacjentki leczone w ten sposób powinny być poinformowane o 30–60% ryzyku utraty płodności oraz o możliwościach, jakie daje im „oncofertility”.

Również radioterapia uszkadza funkcję jajnika. Kobiety poddawane procedurze napromienienia całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego mają ponad 90% ryzyko POI. Uznaje się, że dawki >30–40 Gy podczas naświetlania głowy (podwzgórze i przysadka mózgowa) indukują hipogonadyzm hipogonadotropowy. Ryzyko uszkodzenia jajnika

w trakcie napromieniania miednicy mniejszej zależy od wieku kobiety: u pacjentek po 40 r.ż. szkodliwa jest już dawka >5 Gy. Jednak nawet dawki >2 Gy mogą powodować utratę do 50% pęcherzyków primordialnych. Dodatkowym aspektem radioterapii miednicy mniejszej jest wpływ na macicę. Leczenie przed pokwitaniem jest najbardziej szkodliwe – w przypadku dawki >25 Gy ciąża w przyszłości nie jest zalecana, podczas gdy u kobiet dorosłych ciążę odradza się przy dawce >45 Gy. Udowodniono, że naświetlanie macicy w wieku dorosłym związane jest ze zwiększonym ryzykiem poronień, porodów przedwczesnych oraz zaburzeniami wzrastania płodu.

POSTĘPOWANIE KLINICZNE

- Ocena wpływu leczenia przeciwnowotworowego na płodność pacjenta.
- Ocena wpływu metod zachowania płodności na leczenie choroby podstawowej.
- Poinformowanie pacjenta o dostępnych metodach zachowania płodności na jak najwcześniejszym etapie procesu diagnostyczno-terapeutycznego (w przypadku nieletnich rozmowę taką należy przeprowadzić w obecności opiekunów).
- Skierowanie pacjenta do specjalisty medycyny rozrodu, wybór metody zachowania płodności.
- Umieszczenie wyniku konsultacji w dokumentacji medycznej pacjenta.

Tabela 2. Ryzyko gonadotoksyczności leczenia przeciwnowotworowego u kobiet w zależności od zastosowanego chemioterapeutyku wg American Society of Clinical Oncology

Leczenie przeciwnowotworowe u kobiet	Ryzyko gonadotoksyczności
Przeszczepienie komórek szpiku po leczeniu cyklofosfamidem (lub po napromienianiu całego ciała – TBI) Radioterapia ze źródła zewnętrznego pól, które obejmują jajniki CMF, CEF, CAF – 6 cykli u kobiet >40 r.ż. (adiuwantowa terapia raka piersi kombinacją leków: cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl, doksorubicyna, epirubicyna) BEACOPP w zwiększonych dawkach (escalated) u kobiet ≥30 r.ż. (doksorubicyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, cyklofosfamid, prokarbazyna)	Wysokie (>80%)
CMF, CEF, CAF – 6 cykli u kobiet w wieku 30–39 lat (adiuwantowa terapia raka piersi kombinacją leków: cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl, doksorubicyna, epirubicyna) AC – 4 cykle u kobiet >40 r.ż. (adiuwantowa terapia raka piersi z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu) BEACOPP w zwiększonych dawkach (escalated) u kobiet <30 r.ż. (doksorubicyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, cyklofosfamid, prokarbazyna)	Umiarkowane (20–80%)
ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) CHOP – 4–6 cykli (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) Leczenie ostrej białaczki szpikowej (antracyklina, cytrabina) Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (wielolekowe) CMF, CEF, CAF – 6 cykli u kobiet w wieku <30 r.ż. (adiuwantowa terapia raka piersi kombinacją leków: cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl, doksorubicyna, epirubicyna) AC – 4 cykle u kobiet <40 r.ż. (adiuwantowa terapia raka piersi z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu)	Niskie (<20%)
Metotreksat, fluorouracyl, winkrystyna, bleomycyna, daktynomycyna	Bardzo niskie/ brak ryzyka
Taksany, oksaliplatyna, irynotekan, inhibitory kinazy tyrozynowej, przeciwciała monoklonalne*	Nieznane (przykłady)

* Poza bewacyzumabem – dla tego przeciwciała ryzyko gonadotoksyczności jest znane i szacuje się je na poziomie 34%

- Poinformowanie pacjenta, że zaproponowane postępowanie zwiększa szansę na zachowanie płodności po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej, ale nie gwarantuje posiadania potomstwa.
- Ewentualna konsultacja psychologiczna.

METODY ZACHOWANIA PŁODNOŚCI MĘŻCZYZN

Zalecaną metodą o udowodnionej skuteczności jest mrożenie nasienia. Inne metody, takie jak terapia hormonalna czy krioprezervacja tkanki jądra, są traktowane jako metody eksperymentalne i mogą być przeprowadzane w ramach badań klinicznych.

Przed wdrożeniem terapii zachowującej płodność pacjent powinien zostać poinformowany o ryzyku uszkodzenia materiału genetycznego w próbkach nasienia pobranych w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii.

• Mrożenie nasienia

Metoda jest uznawana za standardową procedurę medyczną, wykonywana w trybie ambulatoryjnym, najskuteczniejsza i najczęściej stosowana.

Optymalnie próbka powinna być pobrana przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego, niemniej fakt rozpoczęcia leczenia nie dyskwalifikuje pacjentów z procedur. Przy zaburzeniach wytrysku istnieje możliwość pobrania nasienia alternatywnymi metodami (elektrostymulacja, aspiracja plemników z jądra lub jądra).

• Hormonalna gonadoprotekcja (supresja jąder analogami gonadoliberyny)

Nie jest uznana za efektywną metodę zachowania płodności mężczyzn, nie powinna być rutynowo zalecana.

• Mrożenie tkanki jądra

Pobranie fragmentu jądra, zamrożenie i reimplantacja po zakończonym leczeniu mogą być przeprowadzane w ramach badania klinicznego, po uzyskaniu stosownych zgód komisji bioetycznych.

• Metody zachowania płodności kobiet

Wybór metody zachowania płodności powinien zależeć od wieku pacjentki, diagnozy, planowanego leczenia oraz faktu posiadania partnera, a także uwzględniać preferencje pacjentki. Jeżeli istnieje realne ryzyko utraty płodności u kobiety, która planuje posiadanie dziecka w przyszłości, a ma korzystne rokowanie odnośnie do przeżycia, powinno się zaoferować jej strategię postępowania mającą na celu zachowanie płodności przed rozpoczęciem leczenia gonadotoksycznego.

• Mrożenie zarodków

Jest to znana metoda zachowania płodności, stosowana powszechnie w ramach procedur zapłodnienia pozaustrojowego (IVF – in vitro fertilization). Wymaga jednak posiadania partnera. Wiąże się z koniecznością stymulacji hormonalnej cyklu, co może powodować konieczność odroczenia leczenia przeciwnowotworowego. W chwili obecnej uznanym sposobem stymulacji jest jej rozpoczynanie w dowolnym momencie cyklu, z możliwością podwójnej stymulacji w jednym miesiącu – odroczenie leczenia nowotworowego o około 2 tygodnie. Zasadą jest profilaktyka przeciwzkrzepowa oraz wykorzystywanie tzw. protokołów antagonicznych z indukowaniem dojrzewania komórek jajowych agonistami gonadoliberyny (GnRH) (mniejsze stężenia estrogenów, istotna redukcja ryzyka zespołu hiperstymulacji).

W przypadku nowotworów hormonozależnych (rak piersi, rak endometrium) konwencjonalna stymulacja hormonalna może być przeciwwskazana. Dopuszcza się wówczas protokoły stymulacji oparte na letrozolu (inhibitor aromatazy używany w leczeniu adiuwantowym raka piersi), podczas których stężenia estradiolu są zbliżone do fizjologicznych, bez istotnego zmniejszenia liczby uzyskiwanych komórek jajowych i z ograniczeniem wpływu stymulacji hormonalnej na nowotwór. Obserwacje krótkoterminowe wykazały brak wpływu takiego postępowania na czas przeżycia bez nawrotu choroby. Szansa na ciążę w przyszłości szacowana jest na około 44% z transferu 1 zarodka.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym prawem, jeśli kobieta umrze pomimo leczenia przeciwnowotworowego, zarodki muszą zostać przekazane do anonimowej adopcji.

• Mrożenie oocytów

Jest to uznana metoda zachowania płodności (od 2012 roku – American Society for Reproductive Medicine), schematy stymulacji zostały opisane powyżej.

Zaleca się ją pacjentkom nieposiadającym partnera, nie wyrażającym chęci skorzystania z dawstwa nasienia oraz tym, którym przekonania religijne nie pozwalają na mrożenie zarodków.

Wyniki reprodukcyjne uzyskane za pomocą tej metody są zbliżone do wyników zastosowania świeżych oocytów.

• Transpozycja jajników

Jest to uznana metoda, którą można rozważyć przed planowaną radioterapią miednicy mniejszej. Z uwagi na dyspersję promieni należy poinformować pacjentkę, że metoda ta nie jest w stu procentach efektywna. Należy liczyć się z możliwością przemieszczenia transpozycjonowanych jajników, dlatego procedura powinna być przeprowadzona w najmniejszym dopuszczalnym odstępie czasowym od planowanej radioterapii.

• Tradycyjne zabiegi chirurgiczne

- Radykalne wycięcie szyjki macicy (trachelektomia) to procedura możliwa do zastosowania w przypadku raka szyjki macicy o niskim stopniu zaawansowania.
- Pozostawienie macicy i jednego jajnika jest procedurą możliwą do zastosowania w przypadku zmiany ograniczonej do jednego jajnika, bez cech naciekania oraz zrostów wewnątrztrzewnowych.

• Hormonalna supresja funkcji jajników

Stosowanie analogów GnRH podczas chemioterapii jest uznana metodą zachowania płodności i funkcji jajników, zwłaszcza u pacjentek z rakiem piersi. Aktualne wyniki badań są niejednoznaczne w ocenie efektywności tej procedury.

Rozpoczęcie hormonalnej supresji w przypadkach innych niż potrójnie ujemny rak piersi nie jest rutynowo zalecane.

• Mrożenie tkanki jajnika

Metoda nie jest już uznawana za eksperymentalną. Jako jedyna możliwa jest do zastosowania również u pacjentek przed okresem dojrzewania płciowego. Nie wymaga przeprowadzenia stymulacji hormonalnej. Polega na pobraniu fragmentu jajnika w trakcie laparoskopii, zamrożeniu techniką slow-freezing lub witrifikacji oraz reimplantacji ortotopowej po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego.

W przypadku nowotworów hematologicznych teoretycznie możliwa jest reimplantacja komórek nowotworowych w zamrożonej tkance jajnika – niemniej dotąd nie odnotowano takiego przypadku.

Metoda ta umożliwia naturalne zajście w ciążę. Pacjentkę należy jednak poinformować, że przywrócenie cykli miesięczkowych po leczeniu nie jest tożsame z przywróceniem płodności.

Konieczne jest finansowanie z budżetu państwa – w ramach Narodowego Programu Prokreacyjnego na lata 2016–2020 przewidziano utworzenie w Polsce banku tkanek germinalnych (jajnika) – docelowo 200–300 pacjentek.

● Eksperymentalne metody zachowania płodności

W Northwestern University/Oncofertility Consortium w Chicago w USA Laronda i współpracownicy zidentyfikowali i zmapowali białka strukturalne jajnika świni. Mają one stanowić podstawę „atramentu” do drukowania sztucznego trójwymiarowego jajnika, który po wszczepieniu do organizmu bezpłodnej kobiety ułatwi jej zajście w ciążę i urodzenie dziecka. Metoda ta może być wykorzystana również do badań nad innymi narządami.

METODY ZACHOWANIA PŁODNOŚCI U DZIECI

Wybór metody zachowania płodności jest ograniczony faktem osiągnięcia dojrzałości płciowej. Pacjentom dojrzałym

płciowo oraz ich opiekunom powinno się proponować uznane metody zachowania płodności, takie jak mrożenie nasienia lub oocytów. Pacjentki powinny być także poinformowane o innych metodach, takich jak mrożenie tkanek jajnika, co jednak wiąże się z uczestnictwem w badaniu klinicznym.

Procedury zachowania płodności stosowane u dzieci są wciąż uznawane za eksperymentalne, dlatego nie opracowano algorytmów dla tej populacji.

PODSUMOWANIE

Jakość życia pacjentów onkologicznych, którzy otrzymują pomoc psychologiczną oraz są odpowiednio poinformowani, jest lepsza, a stres mniejszy. To zaś ma bezpośrednie przełożenie na powodzenie leczenia przeciwnowotworowego. Równie ważne jak zindywidualizowana opieka psychoonkologiczna jest informowanie pacjentów o wpływie planowanego leczenia na płodność, dostępnych możliwościach zachowania płodności oraz kierowanie do centrów leczenia niepłodności, optymalnie przed rozpoczęciem leczenia gonadotoksycznego. ■