zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 162
proLékaře.cz | 9.12.2026

# Poškození fertility a možnosti její ochrany u pacientů podstupujících systémovou léčbu chemoterapií pro Hodgkinův lymfom, literární přehled a vlastní zkušenosti

**Šmardová L.[1], Huser M.[2], Král Z.[1], Crha I.[2], Vášová I.[1], Wagnerová B.[1], Mayer J.[1], Vorlíček J.[1]**
[1]Interní hematoonkologická klinika, FN Brno
[2]Gynekologicko-porodnická klinika, FN Brno

**Souhrn**
**Důležitým problémem v léčbě pacientů s Hodgkinovým lymfomem zůstává rozvoj pozdních následků protinádorové léčby, mezi které patří poškození reprodukčních schopností. V následujícím sdělení podávají autoři přehled o rizicích vzniku předčasného ovariálního selhání u žen a poškození testikulárních funkcí u mužů léčených chemoterapií a radioterapií a doplňují jej vlastními zkušenostmi. Současně jsou shrnuty aktuální možnosti ochrany reprodukčních schopností u mladých pacientů podstupující cytostatickou léčbu. Diskutovány jsou zejména možnosti farmakologické ochrany ovariálních funkcí podáváním analogů gonadoliberinu a metody asistované reprodukce.**
**Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, gonadotoxicita, předčasné ovariální selhání, analogy gonadoliberinu, kryokonzervace spermatu, asistovaná reprodukce.**

**Summary**
**Šmardová L., Huser M., Král Z., Crha I., Vášová I., Wagnerová B., Mayer J., Vorlíček J.: Impairment of fertility and its preservation in patients undergoing systemic chemotherapy for Hodgkin lymphoma, summary and authors experiences**

**The most serious problem resulting from the chemotherapy of patients with Hodgkin lymphoma represents progression into the late effects of treatment, including gonadal toxicity. Consequently authors present here summary of risks regarding early ovarial failure in women and impairment of testicular function in men that are treated by chemotherapy and radiotherapy. The authors mentioned their own experiences too. Current means of preservation of reproductive status of young patients undergoing cytostatic treatment are summarized. Particularly means of pharmacological preservation of ovarial functions by administrating gonadotropin-releasing hormone analogues as well as methods of assisted reproduction.**
**Key words: Hodgkin lymphoma, gonadal toxicity, early ovarial failure, gonadotropin-releasing hormone analogues, sperm kryoconzervation, assisted reproduction**

*Trans. Hemat. dnes, 11, 2005, No. 4, p. 162–169.*

## Úvod

Hodgkinův lymfom (HL) je systémové nádorové onemocnění lymfatického systému, jehož prognóza se v posledních desetiletích zásadně zlepšila díky kombinaci chemoterapie a radioterapie. Jedná se o onemocnění převážně mladší části populace, medián věku nově diagnostikovaných pacientů je 25 let (při roční incidenci 2,4 u žen resp. 3,1 u mužů /100 000 obyvatel).

V současné době jsou pacienti na základě klinického stadia onemocnění a přítomnosti rizikových faktorů léčeni kombinací několika cyklů chemoterapie a s výjimkou pokročilých stadií onemocnění následně ozařováni na vstupní místa postižení (1). Od roku 2003 je aktivní pátá generace **studijních protokolů GHSG** (*German Hodgkin Study Group*), která zahrnuje prospektivní randomizované studie pro primární léčbu všech stadií nově diagnostikovaného HL (tab. 1.). Zatímco u pacientů s nízce pokročilým onemocněním je snahou snížit toxicitu dosud standardně podávané léčby (režimu ABVD - adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) vynecháním myelotoxického a gonadotoxického dacarbazinu a bleomycinu s častou plicní toxicitou (2), u pacientů se středně pokročilým onemocněním si studie klade za cíl zvýšit efektivitu léčby při ještě akceptovatelné toxicitě zařazením režimu BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vincristin, procarbazin, prednison) (3). Použití intenzifikované chemoterapie v primární léčbě HL dosáhlo zvýšení OS na 91 % v 5letém mediánu sledování i u pacientů v pokročilém stadiu onemocnění (4).

Zejména použití alkylačních cytostatik v léčbě HL mělo za následek zvýšení incidence pozdních nežádoucích účinků, především sekundárních neoplázií a orgánové toxicity (5). V poslední době je kladen důraz na terapii navozenou poruchu plodnosti následkem ireverzibilního poškození gonád u mladých vyléčených jedinců (v závislosti na druhu podané chemoterapie a počtu cyklů až u 70–100 %) (6, 7). U mužů dokážeme těmto následkům předejít odběrem spermatu a jeho kryokonzervací ještě před zahájením systémové protinádorové léčby (8). U žen není dosud otázka ochrany ovariálních funkcí zcela vyřešena, přičemž se

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 163
proLékaře.cz | 9.12.2026

**Tab. 1.** Schéma terapeutických režimů páté generace studijních protokolů GHSG (German Hodgkin Study Group).

| HD 13 | HD 14 | HD 15 |
|---|---|---|
| kl. st. I a II bez rizik. faktorů | kl. st. I a II s rizik. faktory, | kl. st. IIB s rizik. faktory a, b |
| **2xABVD + 30 Gy IF-RT *vs*** | kl. st. IIB s rizik. faktory c, d | kl. st. III a IV |
| 2xABV + 30 Gy IF-RT *vs* | | |
| 2xAVD + 30 Gy IF-RT *vs* | **4xABVD + 30 Gy IF-RT *vs*** | **8xBEACOPP escal. *vs*** |
| 2xAV + 30 Gy IF-RT | 2xBEACOPP escal. | 6xBEACOPP escal. *vs* |
| PET | + 2x ABVD + 30 Gy IF-RT | 8xBEACOPP-14 *vs* |
| | | - vždy následuje IF-RT na FDG |
| | | - pozit. rezidua větší než 25 mm dle CT |

Rizikové faktory definované GHSG:
a) bulky mediastinum (≥ 1/3 transverzálního rozměru hrudníku dle rtg),
b) mimouzlinové postižení,
c) zvýšená sedimentace: (A) FW ≥ 50, (B) FW ≥ 30,
d) postižení více než 3 uzlinových oblastí.

zdaleka nejedná pouze o problém onkologicky nemocných, ale také žen podstupujících z různých důvodů cytostatickou léčbu: u systémových autoimunitních onemocnění, revmatických onemocnění, vaskulitid nebo z důvodu imunosuprese po orgánových transplantacích.

## Vliv cytostatické léčby na reprodukční funkce u mužů a u žen

### Gonadotoxický účinek chemoterapie

Gonadotoxický účinek cytostatik je rozdílný, mezi nejsilněji působící látky patří alkylační cytostatika, naopak metotrexát nebo 5-fluorouracil vykazují minimální nežádoucí vliv na folikulární aparát ovarií nebo spermatogonie testes. Riziko rozvoje předčasného ovariálního selhání u žen a poškození testikulárních funkcí u mužů po chemoterapii závisí na věku (větší citlivost zárodečných buněk u postpubertálních žen), stavu fertility před zahájením léčby, použití gonadotoxického agens v léčebném režimu (tab. 2) a jeho dosažené kumulativní dávce (tab. 3). Literární přehled gonadotoxického efektu různých chemoterapeutických režimů užívaných v léčbě HL uvádí tabulka 4.

**Tab. 2.** Přehled gonadotoxických chemoterapeutik.

| | |
|---|---|
| Alkylační cytostatika | Cyklofosfamid<br>Chlorambucil<br>Melfalan<br>Busulfan<br>Karmustin (BCNU)<br>Lomustin (CCNU)<br>Mechlorethamin |
| Deriváty platiny | Cisplatina |
| Vinka-alkaloidy | Vinblastin |
| Antimetabolity | Cytosin arabinosid |
| Další | Procarbazin |

**Tab. 3.** Kumulativní dávky cytostatik vyvolávající trvalou azoospermii u více než 50 % pacientů (dávky u CCNU a BCNU u léčby prepubertálních pacientů), Schrader M., 2001 (9).

| | |
|---|---|
| Cyklofosfamid | 7,5 g/m$^2$ |
| Procarbazin | 4,0 g/m$^2$ |
| Chlorambucil | 1,4 g/m$^2$ |
| Lomustin (CCNU) | 1,0 g/m$^2$ |
| Cisplatina | 0,6 g/m$^2$ |
| Karmustin (BCNU) | 0,5 g/m$^2$ |

#### *Vliv chemoterapie na reprodukční funkce u žen*

Poškození funkce ovarií u žen v reprodukčním věku podstupujících chemoterapii se klinicky projeví sekun-

**Tab. 4.** Literární přehled gonadotoxického efektu různých režimů chemoterapie užívaných v léčbě Hodgkinova lymfomu (10, 11, 12).

| | ***chlapci*** | ***muži*** |
|---|---|---|
| MOPP<br>ChIVPP | azoospermie ≈ 89 %, *Wallace W., 2002 (ChIVPP)*<br>azoospermie ≈ 90 %, *Mackie E., 1996*<br>azoospermie ≈ 83 %, *Ortin T., 1990 (MOPP)* | azoospermie ≈ 90 %<br>azoospermie ≈ 80 %, *Marmor D., 1995 (MOPP)* |
| ABVD | azoospermie ≈ 33 %, oligospermie ≈ 21%<br>(úprava do 18 měsíců) | azoospermie (přechodná) ≈ 14 %, *Brusamolino E., 2000*<br>azoospermie (přechodná) ≈ 36 %, *Viviani S., 1988* |
| MOPP(COPP)/ABVD | | azoospermie ≈ 86 %, *Kreuser ED, 1992 (COPP/ABVD)*<br>azoospermie ≈ 87 %<br>(do 27 měsíců úprava u 40 %), *Viviani S., 1991* |

| | *dívky* | *ženy* |
|---|---|---|
| MOPP<br>ChIVPP | amenorea ≈ 50 %, *Wallace W., 2002 (ChIVPP)*<br>amenorea ≈ 13 %, *Ortin T., 1990 (MOPP)*<br>amenorea ≈ 20 %, *Schilsky R., 1981 (MOPP)* | amenorea ≈ 89 %, *Schilsky R., 1981, (MOPP)* |
| ABVD | | amenorea (přechodná) ≈ 33 %, *Brusamolino E., 2000 (žádná u žen mladších 25 let)* |
| MOPP(COPP)/ABVD | | amenorea ≈ 77 %, *Kreuser ED., 1992 (COPP/ABVD)* |

(MOPP = mechlorethamin, vincristin, procarbazin, prednisolon; ChIVPP = chlorambucil, vinblastin, procarbazin, prednisolon; COPP = cyklofosfamid, vincristin, procarbazin, prednisolon; ABVD = adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin)

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 164
proLékaře.cz | 9.12.2026

dární amenoreou nebo oligomenoreou, která se zpravidla spontánně upravuje ještě v průběhu léčby. Zvláště u žen starších 30 let narůstá riziko vzniku předčasného ovariálního selhání (hypergonadotropního hypogonadismu). Nejsnáze lze návrat cyklických ovariálních funkcí po chemoterapii prokázat přirozenou obnovou pravidelných menses, absencí menopauzálních symptomů a normálními hormonálními hladinami (FSH, LH a estradiolu).

**• Mechanismus účinku chemoterapie na ovaria**

**Fyziologie zrání ženských pohlavních buněk a jeho hormonální regulace**

Největší počet folikulů (až 7 milionů v obou ovariích) je u plodu v 5.–6. měsíci těhotenství, při narození již jen 500 tisíc až 2 miliony a jejich počet se dále atrézií redukuje tak, že v období puberty zbývá jen asi 500 tisíc primordiálních folikulů. Za fertilní období ženy dozraje v procesu ovulace asi 450 folikulů, další zanikají atrézií. Po menopauze vymizí folikulární aparát během pěti let úplně. Zrání folikulu u člověka začíná na úrovni klidového primordiálního folikulu (pravděpodobně podléhá pouze vlivu estrogenů), vývoj pokračuje již za přímého vlivu gonadotropních hormonů do stadia sekundárního (preantrálního) a terciárního (antrálního) folikulu a končí vznikem zralého tzv. Graafova folikulu. Celý vývoj folikulu trvá asi 85 dní. Zpočátku není ovlivněn fyziologickým kolísáním hladin gonadotropinů (FSH, LH) během menstruačního cyklu, v konečné etapě vyzrávání však vyžaduje cyklické změny jejich koncentrace. Dříve platná teorie „dvou buněk a dvou gonadotropinů" je dnes již zpochybněna, přesný mechanismus regulace folikulogeneze zůstává zatím neznámý. Gonadotropiny se však pravděpodobně podílejí na regulaci syntézy pohlavních steroidů v thekálních a granulózových buňkách – tvorba androgenů v thekálních buňkách je řízena LH (luteinizační hormon), estrogeny vznikají v granulózových buňkách pod vlivem FSH (folikulostimulační hormon).

Mechanismus účinku chemoterapie na ovaria dosud není zcela objasněn, i když se předpokládá toxické působení na buňky membrana granulosa nebo oocyt vedoucí ke konečné atrézii folikulu. Gonadotoxická alkylační cytostatika, zasahující do buněčného cyklu převážně rychle se množících buněk, působí na buňky membrana granulosa, jejichž dělení probíhá pod kontrolou hypofyzárních gonadotropinů. Nepřímé důkazy naznačují, že právě gonadotropní stimulace je předpokladem pro účinek chemoterapeutika na ovaria. Podávání alkylačních substancí vede k rychlému zániku již zralých folikulů, následnému nástupu dozrávání ještě nezralých folikulů a urychlení deplece počtu primordiálních folikulů (13).

**• Předčasné ovariální selhání (syndrom předčasné menopauzy)**

Předčasné ovariální selhání (*POF – premature ovarian failure*) je častým dlouhodobým následkem cytostatické léčby. Ztrátou cykličnosti hormonální sekrece estrogenů (hypoestrinismus) a gestagenu dochází také zpětnovazebně k ovlivnění produkce a sekrece gonadoliberinu a v důsledku toho i změnám ve výdeji FSH a LH (hypergonadotropismus). Klinicky se projeví jako zástava menses trvající déle než 6 měsíců u ženy mladší 40 let s vysokou elevací hladin gonadotropních hormonů (opakovaná hodnota sérového FSH vyšší než 20 IU/l a většinou i LH) (14). Na rozdíl od jiných rychle proliferujících tkání organismu bývá poškození ovarií díky omezenému počtu zárodečných buněk většinou nevratné. Zánik folikulů vede k primární ovariální insuficienci, která u ženy vyvolává klinické příznaky z nedostatku estrogenů, a vede k následné sterilitě.

Příznaky z nedostatku estrogenů následkem předčasné menopauzy lze podle závažnosti a délky trvání rozdělit do tří základních skupin:

– příznaky akutní – symptomatologie *klimakterického syndromu* (vasomotorické a psychické) – návaly horka, pocení, depresivní nálady, neschopnost soustředění apod.
– příznaky subakutní – symptomatologie *organického estrogen-deficitního syndromu* – atrofie sliznic, kůže a svalů pánevního dna,
– příznaky chronické – symptomatologie *metabolického estrogen-deficitního syndromu* – kardiovaskulární onemocnění (dyslipidémie) a postmenopauzální osteoporóza.

**Tab. 5.** Srovnání charakteristik a výsledků vyšetření gonadálních funkcí u pacientek léčených chemoterapií BEACOPP a AVBD resp. MOPP(COPP)/ABVD pro Hodgkinův lymfom.

| *Režim chemoterapie* | *BEACOPP* | *ABVD resp. MOPP(COPP)/ABVD* |
|---|---|---|
| *N* | 16 | 32 |
| věk - medián | 27 (23-44) | 22 (13-45) |
| klinické stadium (Ann Arbor) | | |
| - I-II | 10 (63 %) | 28 (88 %) |
| - III-IV | 6 (37 %) | 4 (12 %) |
| B-symptomatologie | 8 (50 %) | 10 (31 %) |
| menstruační cyklus během chemoterapie | | |
| - pravidelný | 10 (63 %) | 17 (53 %) |
| - amenorea | 5 (31 %) | 6 (19 %)* |
| - nezjištěno | 1 (6 %) | 9 (28 %) |
| **fyziologická ovariální funkce** | **8 (50 %)** | **31 (97 %)** |
| **POF (hypergonadotropní amenorea)** | **8 (50 %)** | **1 (3 %)*** |
| **gravidita (živě narozené dítě)** | | **17 (u 14 pacientek)** |
| **samovolný potrat v 1. trimestru** | | **3** |
| | | * - pac. po ovarektomii |

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 165
proLékaře.cz | 9.12.2026

**• Poškození fertility u pacientek léčených chemoterapií BEACOPP a ABVD resp. MOPP(COPP)/ABVD pro Hodgkinův lymfom, vlastní zkušenosti**

U pacientek ve fertilním věku, které byly v minulosti léčeny na našem pracovišti pro HL některým z chemoterapeutických režimů BEACOPP nebo ABVD a MOPP resp. COPP/ABVD, byla provedena retrospektivní analýza stavu reprodukčních funkcí. U mladých žen jsme zjišťovali anamnesticky i laboratorně stav gonadálních funkcí během chemoterapie a po jejím ukončení. U pacientek v dlouhodobé remisi onemocnění jsme zaznamenávali počet gravidit. Výsledky vlivu chemoterapie na fertilitu žen (riziko vzniku POF) v obou souborech byly statisticky zhodnoceny pomocí *Fisherova exaktního testu*. Charakteristiky a výsledky vyšetření pacientek v obou souborech jsou uvedeny v tabulce 5.

Celkem 16 pacientek podstoupilo léčbu chemoterapeutickým **režimem BEACOPP** v bazálních nebo eskalovaných dávkách. Na základě klinického stadia onemocnění a přítomnosti rizikových faktorů definovaných *GHSG* byly pacientky randomizovány ve čtvrté generaci studijních protokolů *GHSG* (studie HD 11–12) (15, 16) – 6 pacientek se středně pokročilým onemocněním bylo léčeno režimem bazální BEACOPP, 6 pacientek v pokročilém stadiu kombinací chemoterapie BEACOPP v bazálních (4 cykly) a eskalovaných dávkách (4 cykly), 4 pacientky podstoupily léčbu 8 cykly eskalovaný BEACOPP. Až na jednu pacientku, u které onemocnění i přes terapii progredovalo, bylo u všech pacientek dosaženo kompletní remise.

Oligo- nebo amenoreu během léčby chemoterapií BEACOPP udávalo 5/16 (31 %) žen, z nichž jedna užívala během chemoterapie gestagen (lynestrenol) a 2 pacientky hormonální antikoncepci. Po 6 měsících od ukončení léčby nemenstruovala polovina pacientek, u všech byl vyšetřením hormonálních hladin zjištěn hypergonadotropní hypogonadismus (sérové hladiny FSH: 30,6–98,2 IU/l, LH: 24,9–59,0 IU/l, estradiol menší než 0,04 nmol/l). Jedna pacientka s normálními hormonálními hladinami se zatím neúspěšně snaží otěhotnět, zbývající pacientky zatím graviditu neplánují.

Celkem 32 pacientek s HL bylo v minulosti léčeno na naší klinice **chemoterapií ABVD** (n = 28) nebo hybridním alternujícím **režimem MOPP (COPP)/ABVD** (n = 7). U všech pacientek bylo léčbou dosaženo kompletní remise onemocnění.

U 6/36 (19 %) žen došlo během chemoterapie ABVD, resp. MOPP (COPP)/ABVD k vymizení menses, 3 pacientky užívaly po dobu léčby gestagen (lynestrenol). Po ukončení terapie udávají pravidelné menses všechny pacientky, jedna žena po oboustranné ovarektomii menstruuje pouze při hormonální léčbě. Jedna pacientka s normálními hormonálními hladinami se zatím neúspěšně snaží otěhotnět. Celkem 14 vyléčených pacientek porodilo 17 zdravých dětí, 3 ženy samovolně potratily v 1. trimestru těhotenství, 3 ženy jsou v současné době gravidní.

Použitím *Fisherova exaktního testu* (za předpokladu kompatibility srovnávaných souborů) vychází rozdíl mezi vlivem obou chemoterapeutických režimů na vznik POF statisticky signifikantní ($p = 0{,}0003$). Dalším statistickým srovnáním skutečně kompatibilních skupin pacientek (stejné klinické stadium onemocnění, přítomnost B symptomatologie) se bohužel signifikantnost prokázat nepodařilo, což může být způsobeno malým počtem testovaných subjektů.

Naše výsledky mohou být ovlivněny poměrně krátkou dobou sledování pacientek od ukončení cytostatické léčby (6 měsíců), takže nelze vyloučit, že zjištěné poruchy jsou pouze reverzibilní. Protože jde o jedno z prvních sdělení týkajících se vlivu režimu BEACOPP na reprodukční systém u žen, nelze zatím provést srovnání našich výsledků s dalšími literárními údaji. Naše výsledky podporují publikovaná sdělení o šetrnosti chemoterapeutického režimu ABVD na reprodukční systém u žen v postpubertálním věku. V našem souboru pacientek jsme současně nezjistili žádnou známku poruchy ovariálních funkcí u pacientek léčených hybridním režimem MOPP(COPP)/ABVD.

***Vliv chemoterapie na reprodukční funkce u mužů***

U mužů dochází nežádoucím vlivem chemoterapie k těžkým poruchám reprodukčních funkcí včetně tvorby spermií a následné neplodnosti. Za nejúčinnější postup prevence u pacientů s kurabilním onkologickým onemocnění ve fertilním věku je v současné době považován odběr, zamrazení a dlouhodobé uskladnění spermatu (8). Přesto je zajímavé, že na základě výsledků vyšetření spermiogramů u našich pacientů s HL pozorujeme různě závažné poruchy spermatogeneze ještě před zahájením cytostatické léčby. To upozorňuje na možnou souvislost kvality spermatu se základním onemocněním. Za možný mechanismus těchto změn je pokládána biologická aktivita vlastního onemocnění s produkcí interleukinů IL-1, IL-6, TNF-$\alpha$ (15).

**• Poškození fertility u mužů v době diagnózy Hodgkinova lymfomu, vlastní zkušenosti**

Na našem pracovišti jsme vyšetřovali celkem 48 pacientů, u kterých byl proveden ve spolupráci s Andrologickým oddělením Gynekologicko-porodnické kliniky FNB odběr spermatu (hodnocení spermiogramu podle manuálu WHO) (16) a hormonální vyšetření hladin FSH, LH a testosteronu. Medián věku pacientů byl 26 let (16–36). Po provedení stagingových vyšetření bylo u 11 pacientů (23 %) zjištěno počáteční, u 14 pacientů (29 %) středně pokročilé a u 23 pacientů (48 %) vysoce pokročilé stadium HL. Přibližně polovina nemocných (n = 23) udávala v době diagnózy některý z B symptomů. Parametry spermiogramu byly porovnány s kontrolním souborem 89 zdravých zájemců o darování spermatu s mediánem věku 23 let (18–35). Ke statistickému zhodnocení byl použitý t-test.

U **96 %** (n = 46) pacientů byly v době stanovení diagnózy prokázány **patologické hodnoty spermiogramu** (tab. 6). Azoospermie a těžká oligoasthenoteratospermie

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 166
proLékaře.cz | 9.12.2026

**Tab. 6.** Výsledky andrologického vyšetření u pacientů s nově diagnostikovaným Hodgkinovým lymfomem (hodnocení spermiogramu podle manuálu WHO) (15).

| | *N* | |
|---|---|---|
| normospermie | 2 | (4 %) |
| patospermie | 46 | (96 %) |
| azoospermie | 11 | (23 %) |
| OAT (oligoastenoteratozoospermie) | 10 | (21 %) |
| AT (astenoteratozoospermie) | 18 | (37 %) |
| astenozoospermie | 7 | (15 %) |

byly nalezeny u 23 % (n = 11), resp. 21 % (n = 10) pacientů. U dalších nemocných byly zjištěny kombinované poruchy typu asthenozoospermie (n = 7) a asthenoteratospermie (n = 18). Pouze dva pacienti měli normální nález ve spermiogramu. Při porovnání s kontrolním souborem zdravých mužů byly zjištěny statisticky významné rozdíly ($p < 0,05$) v průměrné koncentraci (27,3 vs 55,7 x $10^6$/ml) i přítomnosti progresivně pohyblivých spermií (13,2 % vs 43,6 %) (tab. 7). U žádného z nemocných nebyla nalezena odchylka od referenčních rozmezí sérových hladin gonadotropních hormonů (FSH, LH a testosteronu).

**• Mechanismus účinku chemoterapie na testes**

### Fyziologie zrání mužských pohlavních buněk a jeho hormonální regulace

Mužské pohlavní buňky (spermatozoa, spermie) vznikají během spermatogeneze v semenotvorných kanálcích varlete, jejichž stěna je tvořena primitivními zárodečnými buňkami (spermatogonie) a Sertoliho buňkami. Mezi tubuly ve varlatech jsou přítomny Leydigovy intersticiální buňky, které produkují do krve testosteron. Spermatogonie zrají v primární a následně sekundární spermatocyty, poté ve spermatidy, ze kterých se vyvíjejí zralé spermie. Proces spermatogeneze trvá asi 74 dní. FSH a androgeny udržují tvorbu pohlavních buněk ve varlatech, ovlivňují zejména konečnou fázi vývoje spermií působením na Sertoliho buňky. LH stimuluje u muže produkci testosteronu v Leydigových buňkách.

U většiny mužů dochází po zahájení chemoterapie do 8–12 týdnů k rozvoji azoospermie, za kterou je zodpovědné poškození rychle se množících spermatogonií typu B (dávající vznik primárním a sekundárním spermatocytům) ve varlatech (12). Vzhledem k nízké proliferační aktivitě spermatogonií typu A se právě u těchto buněk předpokládá, že jsou základem obnovy spermatogeneze po chemoterapii pokud nebyla dosažena kumulativní dávka gonadotoxických agens (tab. 2 a 3) (9).

### Gonadotoxický účinek radioterapie

Radioterapie břicha, pánve či TBI *(total body irradiation)* může vyvolat poškození ovariálních funkcí u žen v závislosti na radiační dávce, frakcionaci a věku pacientky v době léčby (17). Lidský oocyt je velmi radiosenzitivní s předpokládanou $LD_{50} < 4$ Gy. Protože mladé dívky disponují větším počtem primordiálních folikulů, může být předčasná menopauza dosažena u žen starších 40 let již dávkou 6 Gy, zatímco u mladých prepubertálních dívek dochází k podobným účinkům až při dávce větší než 20 Gy. Při dlouhodobém sledování pacientek, které podstoupily v rámci přípravy před transplantací TBI (10–15 Gy), je popisováno předčasné ovariální selhání až u 90 % léčených pacientek.

Gonadotoxický účinek radioterapie u mužů závisí také na ozařovaném poli, radiační dávce a frakcionaci záření (17). U mužů vyvolává poškození dělících se spermatogonií a následně trvalou azoospermii dávka větší než 4 Gy (1,2 Gy frakcionovaně) při ozařování pánve, testes nebo TBI. Leydigovy buňky (zodpovědné za produkci testosteronu) jsou mnohem rezistentnější k účinkům záření než zárodečné buňky, proto dochází k normálnímu tělesnému vývoji i u chlapců s postradiačně poškozenou spermatogenezou (> 20 Gy u prepubertálních chlapců a > 30 Gy u dospělých mužů).

## Možnosti ochrany reprodukčních funkcí během cytostatické léčby

### Možnosti ochrany ovariálních funkcí

***Farmakologická ochrana***

V minulosti bylo opakovaně pozorováno, že dívky, léčené pro nádorové onemocnění v prepubertálním věku, nevykazují ve srovnání s dospělými ženami, jejichž zárodečné buňky podléhají cyklické hormonální stimulaci a proliferaci, tak častá poškození ovariálních funkcí. Schilsky et al. publikoval u souboru pacientek léčených chemoterapií MOPP celkem 46 % případů výskytu amenorey po prodělané léčbě, 89 % postižených pacientek bylo v době léčby starší 25 let (18).

Právě odolnost ovarií vůči cytotoxickému vlivu chemoterapie u mladých dívek vedla k testování možnosti jejich farmakologické ochrany experimentálně na zvířecích modelech: v 80. letech Glode et al. (19) úspěšně potvrdil na myších hypotézu protektivního vlivu analogů gonadoliberinu podávaného současně s alkylační chemoterapií (cyklofosfamid). Ataya et al. (13) prokázal podobný účinek u opic Maccacus Rhesus a z jeho práce dále vyplývá, že primárním cílem gonadotoxického účinku cyklofosfamidu mohou být buňky membrana granulosa, jejichž poškozením je nastartován zánik folikulů vedoucí k primárnímu ovariálnímu selhání.

Blumenfeld et al. (20, 21) je autorem jedné z prvních prací zabývající se protektivním vlivem podávání analogů gonadoliberinu současně s potenciálně gonadotoxickou chemoterapií na snížení rizika ztráty ovariálních funkcí a vzniku předčasné menopauzy u fertilních žen

**Tab. 7.** Srovnání průměrné koncentrace a % progresivně pohyblivých spermií v ejakulátu u pacientů s nově diagnostikovaným Hodgkinovým lymfomem a kontrolním souborem.

| | pacienti s HL | kontrolní soubor | |
|---|---|---|---|
| **koncentrace spermií** | | | |
| ($x10^6$/ml) | 0-100 | 2-120 | |
| - průměrná hodnota | **29,0** | **55,7** | **p < 0,05** |
| **motilita spermií** | | | |
| (% progresivně pohyblivých spermií) | 0-45 | 0-75 | |
| - průměrná hodnota | **12,9** | **43,6** | **p < 0,05** |

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 167
proLékaře.cz | 9.12.2026

**Tab. 8.** Přehled preparátů analogů a antagonistů gonadoliberinu (GnRH) dostupných v ČR.

| **Analogy GnRH** | **orientační cena v ČR (leden 2005) v Kč** |
|---|---|
| **triptorelin** | |
| - Diphereline S.R. 3 mg (měsíční dávka) | 5 600.- |
| - Diphereline S.R. 11,25 mg (tříměsíční dávka) | 14 900.- |
| - Decapeptyl depot. 3,75 mg (měsíční dávka) | 5 600.- |
| **goserelin** | |
| - Zoladex depot 3,6 mg (měsíční dávka) | 6 200.- |
| - Zoladex depot 10,8 mg (tříměsíční dávka) | 18 400.- |

| **Antagonisté GnRH** | **orientační cena v ČR (leden 2005) v Kč** |
|---|---|
| cetrorelix | |
| - Cetrotide 3 mg | 7 200.- |

(22, 23). U pacientek s lymfomem léčených během chemoterapie současně analogy gonadoliberinu popsal předčasné ovariální selhání pouze u 3 pacientek z 50 (6 %) ve srovnání s 56 % (28/50) v kontrolním souboru bez současné hormonální protekce ($p < 0,01$).

V souvislosti s hormonální léčbou je diskutovaná též otázka užívání hormonální antikoncepce během chemoterapie. Z několika sdělení vyplývá, že její podávání během chemoterapie není dostatečnou ochranou předčasného ovariálního selhání a navíc současná interakce s jaterními enzymy (cytochrom P-450) může ovlivnit metabolismus cytotoxických látek (např. cyklofosfamid) (24).

## • Farmakologická ochrana analogy gonadoliberinu (GnRH), mechanismus účinku a klinické použití

### Fyziologická regulace ovariální činnosti

Hypotalamo-hypofyzární systém je nejvýznamnější složkou neuroendokrinní regulace ovariální činnosti u žen. Gonadoliberin (gonadotropin releasing hormone, GnRH) je neurohormon, který stimuluje sekreci FSH a LH v předním laloku hypofýzy. Hypofyzární odpověď na GnRH kolísá v průběhu života – až do puberty je její citlivost vůči GnRH nízká, ale zvýšená pak trvá během celého fertilního období. Biologický poločas gonadoliberinu je asi 2–4 min. a jeho výdej je pulsatilní. Při kontinuálním podávání GnRH nebo jeho analogů je sekrece gonadotropinů v hypofýze inhibována a tak je možné jejich působením zastavit vývoj oocytů na úrovni primordiálních folikulů jako je tomu v prepubertálním období vývoje ženy.

Po zahájení kontinuálního podávání analogů GnRH dochází ke krátkodobému vzestupu hypofyzární sekrece gonadotropních hormonů (FSH a LH) – tzv. flare up efektu (přechodná fáze stimulace), po kterém následuje úplná blokáda jejich sekrece vlivem snížené exprese genu GnRH-receptorů v hypofýze a jejich desenzitizací (hypofyzární útlum). Předpokládaný protektivní efekt podávání analogů GnRH během průvodní cytostatické léčby spočívá v supresním účinku na hypofyzární-gonadální osu a následném snížení produkce estrogenů a zpomalení zrání folikulárních buněk ovarií. Takto inhibované oocyty pak vykazují výrazně nižší senzitivitu k chemoterapii. Přesný mechanismus této ochrany však není znám, protože primordiální folikuly, které tvoří rozhodující část folikulární rezervy, nejsou pod vlivem gonadotropinů. Velikost folikulární rezervy zůstává klíčovým faktorem pro budoucí funkci vaječníků.

Po stanovení onkologické diagnózy je žádoucí okamžité zahájení protinádorové léčby. V případě nasazení analogů gonadoliberinu však musíme brát v úvahu období tzv. flare up efektu (7–14 dní od první aplikace), během kterého jsou ovaria naopak zvýšeně citlivá k účinku gonadotoxinů vlivem zvýšené hormonální stimulace gonadotropními hormony. Preparát analogu gonadoliberinu (tab. 8) aplikujeme během prvních dní menstruačního cyklu pacientky a v pravidelném intervalu 28 dní pokračujeme v jeho podávání během celé doby cytostatické léčby. Metodou volby je využití antagonistů GnRH, kde odpadá přechodné zvýšení sekrece gonadotropinů během flare up efektu a umožní tak okamžité zahájení léčby. Překážkou jejich rutinního využití je zatím poměrně vysoká cena (25). Farmakologicky navozený hypofyzární útlum je po ukončení léčby plně reverzibilní.

***Metody asistované reprodukce***

I přes slibné možnosti podávání analogů GnRH současně s chemoterapií, není možná tato alternativa u všech pacientek z důvodu léčby vysoce agresivní chemoterapií či radioterapií v rámci přípravného režimu před transplantací kostní dřeně nebo z důvodu kontraindikací. Těmto pacientkám je možné v současné době nabídnout metodu **in vitro fertilizace (IVF) s kryokonzervací embryí**. Tento postup spočívá v odběru oocytů punkcí zralého folikulu po předchozí hormonální stimulaci a fertilizaci oocytů in vitro s následnou kultivací embryí u mladých pacientek ještě před zahájením protinádorové léčby. Tato metoda je technicky již dobře zvládnuta a zavedena do běžné praxe, nicméně její využití je limitováno několika závažnými podmínkami:

– pacientka musí mít v době odběru oocytů stálého partnera (legislativně-etickým omezením je jeho písemný souhlas s poskytnutím spermií k oplození získaných oocytů),
– metoda není vhodná pro velmi mladé pacientky,
– metoda představuje časově náročný postup zahrnující hormonální stimulaci, invazivní odběr oocytů a riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu,
– kontraindikací hormonální stimulace jsou některé estrogen dependentní diagnózy a autoimunitní onemocnění.

Mladým ženám s předčasným ovariálním selháním je umožněno těhotenství díky **programu dárcovství oocytů** (26), který je určen pro manželské i partnerské páry. Děloha ženy v předčasné menopauze si totiž zachovává možnost reagovat na exogenně podávané steroidní hormony, schopnost implantace a vývoje embrya.

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 168
proLékaře.cz | 9.12.2026

Dárcovský oocyt se oplodňuje spermiemi partnera. Nevýhodou této metody je fakt, že takto vzniklé embryo je pouze z poloviny genetickým potomkem rodičů, což může představovat pro některé páry velkou etickou a ideovou překážku pro akceptování tohoto postupu. Tato metoda je velmi dobře technicky propracovaná a dosahuje díky genofondu zdravé dárkyně lepších výsledků než metody IVF u neonkologických pacientů.

Analogií kryokonzervace spermatu u mužů před onkologickou léčbou je **kryokonzervace oocytů** u žen. Jedná se metodu intenzivně rozvíjenou zejména v posledním desetiletí, nicméně jejímu rutinnímu rozšíření do běžné praxe zatím brání poměrně malá úspěšnost při dosažení fertility z kryokonzervovaných oocytů (27). Přestože významných úspěchů v této oblasti již bylo dosaženo (28), je potřeba dořešit ještě některé otázky při standardizaci procesu kryokonzervace i rozmrazování lidských oocytů.

V současné době patří ke stále experimentálním metodám možnost **kryokonzervace ovariální tkáně** s její heterotopickou reimplantací po ukončení protinádorové léčby (29). U většiny onkologických pacientek totiž nemůže být zahájení terapie odkládáno kvůli hormonální stimulaci před odběrem oocytů nebo ještě svobodná mladá žena neakceptuje oplodnění vlastního oocytu dárcovskou spermií a zamražení embrya. Podle několika zahraničních studií je následné přijetí autotransplantátu bezpečné z hlediska možného přenosu nádorových buněk jak u solidních tumorů, tak u hematologických malignit (30). Dlouhodobá kryokonzervace a autotransplantace ovariální tkáně jsou příslibem do budoucna pro zachování fertility a ovariálních endokrinních funkcí u mladých žen.

### Možnosti ochrany testikulárních funkcí

Obdobný protektivní efekt podávání analogů gonadoliberinu na spermatogenezi jako v případě ovariálních funkcí nebyl na malých souborech pacientů prokázán. Kryokonzervace spermatu před cytostatickou léčbou zůstává tedy u mužů předpokladem úspěchu léčby neplodnosti, která následně probíhá ve vysoce specializovaných centrech asistované reprodukce (8). V případech opakovaně prokázané azoospermie lze provést invazivní odběr spermií metodami mikroepididymální aspirace (MESA) nebo testikulární extrakce spermií (TESE) s následnou intracytoplazmatickou injekcí spermie (ICSI) do cytoplazmy zralého oocytu. Použití těchto metod (TESE/ICSI) dává naději na vlastní potomky vyléčeným pacientům s neobstrukční azoospermií vyvolanou předchozí léčbou chemoterapií (31).

## Závěr

Nádorové onemocnění a jeho léčba se mohou i přes významné prognostické úspěchy podílet ve svých důsledcích na poškození různých orgánů včetně reprodukčního systému. Hodgkinův lymfom je příkladem nádorového onemocnění s dobrou prognózou, u kterého vedle poškození gonadálních funkcí následkem cytostatické léčby pozorujeme vliv samotného onemocnění na poruchy plodnosti. Na základě našich výsledků se problém poškození reprodukčních funkcí týká až 96 % pacientů s nově diagnostikovaným HL. Kryokonzervace spermatu by měla být i přesto nabídnuta každému pacientovi před zahájením cytostatické léčby.

Moderní metody asistované reprodukce mohou dnes nabídnout mladým vyléčeným onkologickým pacientkám šanci na vlastní rodinu. V posledních letech jsou vyvíjeny postupy k prevenci neplodnosti ještě před zahájením a v průběhu cytostatické léčby a nabízejí tak pacientkám možnost výrazně lepší kvality života v případě úspěšné léčby onkologického onemocnění. Farmakologická ochrana ovariálních funkcí analogy gonadoliberinu vychází z hypotézy, že ovarium je v klidovém stadiu méně citlivé na toxické účinky chemoterapie. Tato hypotéza již byla ověřena experimentálně a také několika pilotními studiemi na lidských vaječnících. I přes několik publikovaných sdělení o prokázaném vlivu analogů gonadoliberinu na snížení rizika ovariálního poškození během léčby chemoterapií dosud neproběhla v této otázce žádná prospektivní randomizovaná studie. Farmakologická ochrana ovariálních funkcí u mladých žen se stane pravděpodobně nezbytnou součástí léčby onkologicky nemocných, navíc současná zástava menses během chemoterapie snižuje riziko zvýšených krevních ztrát a vzniku infekce u pacientek během navozeného dřeňového útlumu.

V současné době je na naší klinice možnost farmakologické ochrany ovariálních funkcí nabízena všem ženám ve fertilním věku do 35 let, u kterých je plánována cytostatická léčba s potenciálně gonadotoxickým účinkem. V případě možného odkladu zahájení chemoterapie a dobrého klinického stavu je pacientkám nabídnuta alternativa podstoupení ovariální stimulace s kryokonzervací oocytů či embryí po jejich oplození spermiemi partnera nebo kryokonzervace ovariální tkáně pro budoucí použití. Uvedený postup je umožněn díky spolupráci s Centrem asistované reprodukce Gynekologicko-porodnické kliniky FNB a je částečně podporován grantem IGA MZ ČR 8469-3 (Možnosti ochrany reprodukčních funkcí u žen podstupujících chemoterapii pro hematologickou malignitu).

## Literatura

1. **Diehl V.** Chemotherapy or combined modality treatment: the optimal treatment for Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 15–18.
2. **Diehl V, Stein H, Hummel M, et al.** Optimisation of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma: interim results of the HD 10 trial of the GHSG. ASH Educational Book 2003.
3. **Diehl V, Stein H, Hummel M, et al.** Intensification of chemotherapy and concomitant dosis reduction of radiotherapy in intermediate stage Hodgkin's lymphoma: interim results of the HD 11 trial of the GHSG. ASH Educational Book 2003.
4. **Diehl V, Schiller P, Engert A, et al.** Comparison of 8 courses of escalated BEACOPP versus 4 escalated and 4 baseline courses of BEACOPP with or without radiotherapy for advanced stage

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 169
proLékaře.cz | 9.12.2026

Hodgkin's lymphoma: preliminary results of the third interim analysis of the HD 12 trial of the GHSG. ASH Abstract 2003.
5. **Ng A, Bernardo P, Weller E.** Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. Blood 2002; 100: 1989–1995.
6. **Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, et al.** Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Hematolog J 2003; 4: 116–120.
7. **Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, et al.** Fertility after tratment for Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002: 13 - Supplement 1; 138–147.
8. **Crha I, Ventruba P, Petrenko M, et al.** Kryokonzervace spermatu před onkologickou léčbou – 7 let zkušeností. Čes Gynek 2002; 6: 324–328.
9. **Schrader M, Heicappell R, Muller M, et al.** Impact of chemotherapy on male fertility. Onkologie 2001; 24: 326–330.
10. **Wallace W, Thomson A.** Preservation of fertility in children treated for cancer. Arch Dis Child 2003; 88: 493–496.
11. **Viviani S, Ragni G, Santoro A, et al.** Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. Eur J Cancer 1991; 27: 1389–1392.
12. **Tal R, Botchan A, Hauser R, et al.** Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. Hum Reprod 2000; 15: 1985–1988.
13. **Ataya K, Rao LV, Laurence E, et al.** Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide induced ovarian follicular depletion in Rhesus monkeys. Biol Reprod 1995; 52: 365–372.
14. **Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, et al.** Premature ovarian failure: etiology and prospects. Gynecol Endocrinol 2000; 14: 292–302.
15. **Rueffer U, Breuer K, Josting A, et al.** Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. Ann Oncol 2001; 12: 1307–1311.
16. **World Health Organisation.** Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3rd Edition. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
17. **Thomson A, Critchley H, Wallace W.** Fertility and progeny. Eur J Cancer 2002; 38: 1634–1644.
18. **Schilsky R, Sherins R, Hubbard S, et al.** Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. Am. J. Med. 1981; 71: 552–556.
19. **Glode LM, Robinson J, Gould SF, et al.** Protection from cyclophosphamide induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. Lancet 1981; 1: 1132–1134.
20. **Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M.** Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. J Soc Gynecol Invest 1999; 6: 229–239.
21. **Blumenfeld Z.** Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. Molecular and Cellular Endocrinology 2002; 187: 93–105.
22. **Lhomme C, Brault P, Bourhis JH.** Prevention of menstruation with GnRH agonist in women undergoing myelosupressive chemotherapy or radiochemotherapy for hematological malignancies: a pilot study. Leuk Lymph 2001; 42: 1033–1041.
23. **Kreuser E, Klingmuller D, Thiel E.** The role of LHRH-analogues in protecting gonadal functions during chemotherapy and irradioation. Eur Urol 1993; 23: 157–164.
24. **Chapman RM, Sutcliffe SB.** Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hogkin's disease. Blood 1981; 58: 849–851.
25. **Mardešič T, Šnajderová M, et al.** Protocol combining GnRH agonists and GnRH antagonists for rapid supression and prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. Eur J Gynaecol Oncol 2004; 25: 90–92.
26. **Anselmo A, Cavalieri E, Aragona C, et al.** Successful pregnancies following an egg donation program in women with previously treated Hodgkin's disease. Haematologica 2001; 86: 624–628.
27. **Boldt J, Cline D, McLaughling D, et al.** Human oocyte cryopreservation as an adjunct to IVF-embryo transfer cycles. Hum Reprod 2003; 18: 1250–1255.
28. **Quintans CJ, Donaldson MJ, Bertolino MV, et al.** Birth of two babies using oocytes that were cryopreserved in a choline-based freezing medium. Hum Reprod 2002; 17: 3149–3152.
29. **Oktay K, Buyuk E, Veeck L, et al.** Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004; 363: 837–840.
30. **Kim S, Radford J, Harris M, et al.** Ovarian tissue harested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. Hum Reprod 2001; 16: 2056–2060.
31. **Chan P, Palermo G, Veeck L, et al.** Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistant azoospermia postchemotherapy. Cancer 2001; 92: 1632–1637.

*MUDr. L. Šmardová*
*Interní hematoonkologická klinika*
*Fakultní nemocnice Brno*
*Jihlavská 20*
*625 00 Brno*
*e-mail: lsmardova@fnbrno.cz*

*Došlo do redakce: 21. 3. 2005*
*Přijato: 15. 7. 2005*

**Jazykový koutek**

| Doporučovaný tvar | Možný tvar | Nesprávný tvar, výraz |
|---|---|---|
| vtékání | | influx |
| kavkazská populace | | kavkazoidní |
| zvýšená exprese genu | regulace nahoru | upregulace |
| snížená exprese genu | regulace dolů | downregulace |
| vychytávání | - | uptake |
| ukládání železa | - | loading železem |
| přetížení železem | | overloading železa |
| konečný výsledek | | endpoint |