

نارسایی تخمدان به دنبال درمان سرطان و روش‌های حفظ باروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۷/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۲/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۲/۳۰

نارسایی زودرس تخمدان‌ها به ناکارآمدی تخمدان‌ها در سن کمتر از ۴۰ سال همراه با افزایش گنادوتروپین‌ها در محدوده یائسگی گفته می‌شود، که علل زمینه‌ای بسیاری دارد. سرطان و درمان‌های آن یکی از علل ایاتروژنیک نارسایی زودرس تخمدان است. غیر از جراحی و خارج کردن تخمدان‌ها که منجر به یائسگی فوری و دائمی می‌شود، رادیوتراپی کل بدن، رادیوتراپی گنادها و شیمی‌درمانی با عوامل آلکیل‌کننده از علل ثابت‌شده می‌باشند. در سال‌های اخیر نرخ نجات‌یافتگان از سرطان که بیشتر آن‌ها به سرطان‌های دوره کودکی یا دوره جوانی مبتلا بودند به‌صورت چشم‌گیری افزایش پیدا کرده است. با وجود امکان بالای نجات یافتن و کیفیت بالای زندگی این زنان، به‌نظر نمی‌رسد حفظ توان باروری در این گروه جزو مهمی از مسیر درمان‌شان محسوب شود. در چند سال اخیر راهکارهای حفظ و نگهداری توان بارداری در این گروه توسعه پیدا کرده است. با توجه به اینکه منبع فولیکول‌های اولیه در تخمدان‌ها ثابت است، هر گونه آسیبی به آن‌ها به‌صورت بالقوه می‌تواند این ذخیره را تقلیل و در ادامه سن موثر باروری فرد را کاهش و در نتیجه امید فرد برای بارداری را از بین ببرد. امکان فریز تخمک، جنین، بافت تخمدان از جمله این راه‌حل‌ها می‌باشد، استفاده از آگونیست‌های گنادوتروپین جهت سرکوب تخمدان‌ها و یا تغییر محل تخمدان‌ها به خارج از حوزه رادیوتراپی راهکارهای دیگری هستند. در این مقاله علل زمینه‌ساز نارسایی زودرس تخمدان در اثر درمان سرطان و همچنین راه‌های پیشنهادی جهت حفظ توان باروری در این گروه‌ها مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: نارسایی تخمدان، روش‌های حفظ باروری، سرطان.

سهیلا امینی مقدم^۱

سارا نوروزی^{۲*}

۱- گروه انکولوژی زنان، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- گروه مامایی و زنان، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کریم‌خان، خیابان به‌آفرین، بیمارستان فیروزگر، بخش زنان

تلفن: ۰۲۱-۸۳۰۶۸۶۶

E-mail: sr.norouzi@yahoo.com

پیش از سن چهل سالگی اطلاق می‌شود.^۱ علایم بیماری در شکل کاملاً پیشرفته آن شامل آمنوره، علایم کمبود استروژن و سطح گنادوتروپین در محدوده یائسگی است. اصطلاح نارسایی به معنی عملکرد غیرطبیعی تخمدان است، ولی این بدان معنی نیست که عملکرد تخمدان برای همیشه قطع شده است. بیمارانی که به‌عنوان نارسایی تخمدان شناخته می‌شوند ممکن است به‌طور متناوب استروژن ترشح و تخمک‌گذاری داشته باشند و در ۱۰-۵۰٪ موارد به حاملگی خودبه‌خود دست پیدا کنند.

علل گوناگونی برای نارسایی تخمدان شناخته شده است (جدول ۱)، که از آن جمله نواقص کروموزومی مانند سندرم ترنر، سندرم سوویر،

اگرچه شیوع سرطان در زنان با سنین کمتر از ۵۰ سال در سال‌های اخیر رو به افزایش می‌باشد، اما نسبت مرگ‌ومیر به‌واسطه راه‌های درمانی پیشرفته و مدرن به‌صورت چشم‌گیری کاهش پیدا کرده است.^۲ در سال ۱۹۹۰ نجات شیوع یافتگان از سرطان در بالغین جوان (۱۵-۴۵ سال) یک مورد در ۱۰۰۰ بوده، در حالی که در سال ۲۰۱۰ در این گروه سنی از هر ۲۵۰ نفر یک مورد از سرطان نجات یافتند.^۳ درمان سرطان شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی است که می‌تواند تأثیر عمیقی بر روی عملکرد تخمدان‌ها داشته باشد و منجر به یائسگی زودرس و از دست دادن توان باروری شوند. نارسایی اولیه تخمدان براساس تعریف به‌عنوان ناکارآمدی تخمدان

جدول ۱: اتیولوژی نارسایی زودرس تخمدان

آتروزی فولیکولی تسریع شده	تحریک فولیکولار غیر نرمال
نواقص ژنتیکی	تعدیل کننده‌های داخل تخمدانی
سندرم ترنر	پلی مورفیسم ساب یونیت آلفا اینهیین
پره موتاسیون X شکننده	نواقص آنزیم استرویدوزنیک
حذف و جابه‌جایی کروموزوم X	موتاسیون آنزیم STAR و نقص CYP17
گالاکتوزومی	موتاسیون ژن آروماتاز
سموم تخمدانی	عملکرد گیرنده گنادوتروپین
داروهای شیمی درمانی	موتاسیون گیرنده هورمون تحریک کننده فولیکولی
رادیاسیون	موتاسیون ساب یونیت آلفا ژن GS
عفونت با سیتومگالو ویروس یا اوریون	
بیماری‌های اتوایمیون	
سندرم اتوایمیون پلی گلاندولار	

سندرم X شکننده، رادیوتراپی، داروهای شیمی درمانی و بیماری‌های اتوایمیون می‌باشد.^{۶۵}

نارسایی تخمدان حاد می‌تواند در طول انجام شیمی درمانی یا رادیوتراپی یا اندکی پس از اتمام آن‌ها اتفاق بیافتد که می‌تواند حالتی گذرا یا دائمی داشته باشد. همان‌طور که انتظار می‌رود تخریب تخمدان‌ها منجر به از دست دادن فوری و دائمی عملکرد آن‌ها می‌شود. همان‌طور که انتظار می‌رود پس از جراحی‌های کانسره‌های دستگاه تناسلی زنان، از جمله کانسر اندومتر که علاوه بر داشتن رحم، هر دو تخمدان همزمان برداشته می‌شود، نارسایی حاد و همیشگی تخمدان‌ها پیش می‌آید.^{۶۷}

با توجه به این‌که منبع فولیکول‌های اولیه در تخمدان‌ها ثابت بوده و کاهش طبق الگوی خاص قابل پیش‌بینی است، مدل‌های جامعی در توصیف کاهش طبیعی آن‌ها طرح‌ریزی شده است.

هرگونه آسیب به تخمدان‌ها به‌صورت بالقوه می‌تواند این ذخیره‌ی تخمدانی و همچنین سن موثر باروری فرد را کاهش دهد و بنابراین امید فرد را برای بارداری از بین ببرد. حساسیت تخمک‌های انسان نسبت به رادیواکتیو مطالعه شده است و مدلی برای پیش‌بینی نارسایی تخمدان پس از مواجهه با دوز مشخصی از رادیوتراپی بازسازی شده است.^۹ زنانی که کمتر از دوزی که منجر به نازایی

می‌شوند را دریافت می‌کنند ممکن است در جریان حاملگی دچار مشکلات و عوارضی مانند سقط خودبه‌خودی، تولد نوزادان با وزن کم شود.^{۱۰}

داروهای شیمی‌درمانی: بیشتر داروهای شیمی‌درمانی بر روی سلول‌های در حال تقسیم اثر می‌گذارند و بنابراین انتظار می‌رود بیشتر از تخمک‌هایی که تقسیم نمی‌شوند بر روی سلول‌های تکا و گرانولوزای تخمدان که در حال تقسیم هستند اثرگذار باشند. با این وجود اثر این داروها بر روی عملکرد تخمدان اثر وسیعی دارد و بعضی‌ها هیچ‌گونه اثری ندارند در حالی‌که بعضی دیگر منجر به هیپوگنادیسم دائمی می‌شوند. به‌طور معمول تخمدان زنانی که تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند تعداد فولیکول‌های اولیه نرمال و یا به‌صورت خفیف کاهش یافته دارند، در حالی‌که تعداد فولیکول‌های بالغ بزرگ‌تر، بیشتر کاهش پیدا کرده است و این نشان‌دهنده تأثیر بیشتر این داروها بر روی توسعه و بلوغ این فولیکول‌هاست.^{۳۲} مشاهدات بالینی با نتایج بافت‌شناسی سازگار بوده و نشان می‌دهد بسیاری از زنان به‌خصوص زیر ۴۰ سال در طول شیمی‌درمانی دچار آمنوره همراه با غلظت بالای گنادوتروپین‌ها می‌شوند اما عملکرد قاعدگی و در برخی موارد باروری ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها پس از قطع درمان بازگشت داشته باشد.^۹

داروهای آلکیل‌کننده مانند سیکلوفسفامیدها، مستندترین و بالقوه‌ترین داروهایی هستند که منجر به نارسایی تخمدان می‌شوند.^۹ آن‌ها با تغییر جفت‌های بازهای نوکلئوتیدی منجر به اتصال متقاطع DNA می‌شوند. بنابراین براساس تئوری آن‌ها همزمان می‌توانند هم بر روی سلول‌های در حال استراحت مانند تخمک و هم بر روی سلول‌های در حال تقسیم اثرگذار باشند. اثر این داروها وابسته به سن، دوز و نوع دارو است. زنان جوان‌تر به‌دلیل باقیمانده تخمک بیشتر، نسبت به زنان مسن کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند.^۹

در یک پژوهش، زنان بالای ۴۰ سال با دوز بالای ۵/۲ g سیکلوفسفامید دچار آمنوره شده بودند، در حالی‌که دوز لازم برای این منظور در زنان جوان‌تر بالای ۹/۵ g بوده است.^۲ البته ناهمگونی بسیار زیادی در تفسیر این موضوع وجود دارد به‌طوری‌که بعضی از زنان با دوزهای بالاتر از این مقادیر دچار نارسایی تخمدان نمی‌شوند، در حالی‌که برخی دیگر با دریافت تک دوز دچار این مشکل می‌شوند.^{۱۰}

سیتانابین و سیکلوفسفامید و داروهای دیگر در همراهی با رادیوتراپی درمان شده بودند روند آهسته بلوغ را داشتند ولی غلظت سرمی بالای هورمون محرک فولیکولی و پایین هورمون مهارکننده را نشان می‌دادند که دوباره مطرح‌کننده‌ی تخریب سلول‌های گرانولوزا و سلول‌های تکا بود.^{۱۳}

اگرچه ایده‌آل این است که با هدف به حداقل رساندن عوارض جانبی، رژیم‌های شیمی‌درمانی تا جای ممکن تعدیل شوند ولی باید به‌خاطر داشت مهم‌ترین هدف در چنین شرایطی حداکثر کردن میزان بهبودی و درمان است و برخورد اولیه در برابر عوارض تخمدانی در زمینه شیمی‌درمانی شامل سرکوب عملکرد تخمدان و روش‌های جایگزین جهت بارداری است.

رادیوتراپی: رادیوتراپی بیشتر از شیمی‌درمانی تخریب‌کننده تخمدان‌ها می‌باشد. به‌صورت مشابه تأثیر رادیوتراپی نیز وابسته به دوز و سن فرد است. با این تفاوت که بیشترین تأثیر را بر روی تخمک‌ها دارد.^{۱۴} تأثیر رادیوتراپی برحسب چرخه‌ی سلولی متفاوت است. بیشترین تأثیر در میتوز پیش از تولد و پروفاز میوز یک، دوره بلوغ پیش از تخمک‌گذاری مشاهده شده است. بنابراین اوسیت‌های پری‌موردیال کوچک حساسیت بیشتری نسبت به اوسیت‌های فولیکول‌های بزرگ، در مقابل رادیوتراپی دارند.^{۱۳} به‌خصوص در زنان جوان‌تر، رادیوتراپی می‌تواند منجر به آمنوره گذرا شود که پس از ۶-۱۸ ماه برطرف شود. به‌احتمالی، پس از به‌کارگیری و توسعه یک گروه از فولیکول‌های اولیه این اتفاق می‌افتد. پاسخ مشابهی در زنان دریافت‌کننده ید رادیواکتیو جهت درمان سرطان تیروئید گزارش شده است که به‌طور تقریبی ۳۰٪ آن‌ها هیپوگناریسم اولیه برگشت‌پذیر داشتند.^{۱۳}

اگرچه دوزهای بالای ۳۰۰ راد (۳ گری) منجر به هیپوگناریسم اولیه دایمی در زنان بالای ۴۰ سال می‌شدند. تأثیر دوزهای پایین‌تر در گزارش‌های مصرف‌کنندگان زنان با سن کمتر از ۲۰ سال و دوز مصرفی حداکثر تا ۳۰۰۰ راد (۳ گری) متفاوت بوده است.^{۱۴-۱۶} ریسک نارسایی تخمدان در زنان مبتلا به لنفوم هوچکین با رادیوتراپی لگن در همراهی با شیمی‌درمانی از صفر تا ۶۸٪ افزایش پیدا کرده بود.^{۱۷}

در یک مطالعه میزان حساسیت اوسیت به رادیوتراپی کمتر از ۲ گری تخمین زده شده است.^{۱۷} براساس این تخمین، مولفین دوز

هورمون آنتی‌مولرین در کنار هورمون تحریک‌کننده فولیکولی و هورمون مهارکننده به‌عنوان بیومارکر جهت ارزیابی ذخیره تخمدانی استفاده می‌شود. غلظت این هورمون در طول مدت شیمی‌درمانی به‌سرعت کاهش پیدا کرده و ممکن است جهت ارزیابی میزان سمیت داروهای شیمی‌درمانی بر روی تخمدان‌ها قابل استفاده باشد.^{۱۰}

بیشتر زنانی که دچار سرطان هستند با مجموعه‌ای از داروهای شیمی‌درمانی تحت درمان قرار می‌گیرند و بنابراین ارزیابی سمیت هر یک از این رژیم‌های درمانی آسان‌تر از ارزیابی هر کدام از این داروها به‌تنهایی است.

به‌علاوه رژیم‌های استاندارد در طول زمان عوض می‌شوند و برای نمونه رژیم MOPP (مکلورتامین، وین کریستین، پروکاربازین، پردنیزون که رژیم استاندارد اولیه برای درمان لنفوم هوچکین می‌باشد) منجر به هیپوگنادیسم دایمی در ۱۲ تا ۴۶٪ مصرف‌کنندگان می‌شود و باعث شروع زودرس آمنوره (در سنین بالای ۲۴ سال) می‌گردد. رژیم‌هایی که در حال حاضر برای درمان لنفوم هوچکین استفاده می‌شود رژیم ABVD شامل دوکسوروبیسین، وینبلاستین، بلئوناسین و داکاربازین است که همراهی آن با نارسایی تخمدان کمتر می‌باشد.^{۱۱}

در زنان مبتلا به مراحل اولیه سرطان سینه، دو رژیم معمول جهت شیمی‌درمانی شامل CMF (سیکلوفسفامید، متوتروکسات، ۵-فلوئوراسیل) و رژیم بر پایه آنتراسایکلین شامل دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید وجود دارد. مقایسه نتایج رژیم‌ها نشان می‌دهد که به‌نظر ریسک نارسایی تخمدان در صورت استفاده از رژیم CMF بیشتر است.^{۱۱}

نتایج در دختران و زنان جوانی که به‌علت لوسمی و تومورهای توپر تحت رژیم‌های شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند متفاوت بوده است. در یک مطالعه که بررسی ۳۵ دختر پیش و پس از بلوغ مبتلا به لوسمی که درمان‌های مختلفی دریافت کرده بودند، فقط سه مورد دچار هیپوگناریسم اولیه در مدت متوسط ۴۹ ماه پس از درمان شده بودند،^{۱۲} که یکی از آن‌ها در بیوپسی تخمدان مقدار زیادی فولیکول باقیمانده داشت و دو مورد دیگر هشت و چهارده ماه بعد دوباره دچار خونریزی قاعدگی شدند که این موضوع حکایت از آن داشت که درگیری سلول‌های گرانولوزا بیشتر از کاهش تخمک‌ها مسئول این موضوع بوده است. دختران مبتلا به لوکمی لنفوبلاستیک حاد که با

شواهد اثربخشی این رویکرد در انسان محدود بوده است. با این حال متآنالیز ۹ پژوهش این نتیجه را پیشنهاد کرد که استفاده از آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین در طول شیمی‌درمانی ممکن است عملکرد تخمدان باقیمانده را افزایش دهد. تأثیر این رویکرد بر روی باروری نامعلوم است. یک مطالعه مورد-شاهدی تصادفی در بیماران مبتلا به سرطان پستان که در یک گروه از آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین جهت سرکوب تخمدان‌ها در طول مدت شیمی‌درمانی استفاده شده بود، نشان‌دهنده کاهش بروز نارسایی زودرس تخمدان بوده است، ولی در این مطالعه نتایج باروری مورد بررسی قرار نگرفته است که در پژوهش‌های آتی ممکن است این موضوع نیز بررسی شود.^{۲۱}

اوفوروپکسی: تکنیک‌های با کمترین تهاجم برای جابه‌جایی تخمدان‌ها برای زنان پیش از یائسگی با هر سنی با تشخیص سرطان هوجکین، تومور مغزی، سرطان سرویکس، واژن، رکتوم و سرطان‌های دیگر که تحت رادیوتراپی با دوزهای ۲۴۰ سانتی‌گری قرار خواهند گرفت. این تکنیک روش موثر و بی‌نظیر برای حفظ عملکرد تخمدان با میزان حاملگی نزدیک به ۹۰٪ می‌باشد مشروط بر این‌که که شیمی‌درمانی استفاده نشود یا در حداقل ممکن باشد (شکل ۲).^{۲۲} اوفوروپکسی به‌روش لاپاراسکوپی در حال حاضر استاندارد طلایی برای دختران جوان و زنان پیش از یائسگی می‌باشد که قرار است تحت رادیوتراپی لنف‌نودهای کل بدن قرار بگیرند و تقریباً به‌طور کامل جایگزین روش باز قرار گرفته است.^{۲۳}

نکته مهم این است که پزشکان معالج بیمار روش‌های در دسترس حفظ عملکرد تخمدان را بشناسند و اطلاعات لازم را در این باره در اختیار آن‌ها قرار بدهند. وقتی تخمدان‌ها به محلی خارج از ناحیه رادیوتراپی جابه‌جا می‌شوند، مقدار دوزی که دریافت می‌کنند به ۱۰-۵٪ کاهش پیدا می‌کند، در حالی‌که در صورت عدم جابه‌جایی در معرض ۱۰۰٪ دوز تابشی خواهند بود. با جابه‌جایی تخمدان‌ها عملکرد آن‌ها، حفظ باروری‌شان و کیفیت زندگی در این زنان جوان برای بیشتر از سه دهه حفظ خواهد شد.^{۲۴} در این روش تخمدان‌ها با عروق خونی‌شان به ناحیه پاراکولیک حرکت خواهند کرد. در مطالعه Gook و همکارانش گزارش شده در صورتی که تخمدان‌ها حداقل ۳ cm بالاتر از محل رادیوتراپی یا تیغه‌ی ایلیاک جابه‌جا شوند عملکرد تخمدان‌ها حفظ خواهد شد و به‌صورت حیرت‌انگیزی ۸۹٪ این بیماران حامله شدند که

رادیوتراپی را که می‌تواند منجر به نارسایی تخمدان متوسط یا دایم در ۹۷٪ بیماران شود را چنین ارزیابی کردند: ۲۰/۳ گری در هنگام تولد، ۱۸/۴ گری در ۱۰ سالگی، ۱۶/۵ گری در ۲۰ سالگی، ۱۴/۳ گری در ۳۰ سالگی.

اگر چه این تخمین‌ها در پژوهش‌های دیگر به تأیید نرسید با این وجود از این ارقام می‌توان در مشاوره بیمار و خانواده‌اش پیش از مواجهه با رادیوتراپی استفاده کرد.^{۱۷}

هیچ مدرکی دال بر افزایش ناهنجاری‌های مادرزادی در فرزندان زنانی که تحت درمان با شیمی‌درمانی، پرتودرمانی یا هر دو قرار گرفته‌اند وجود ندارد.^{۱۸} با این حال افزایش میزان از دست دادن زودرس حاملگی^{۱۹} و تولد نوزادان کوچک‌تر نسبت به سن‌شان و نوزادانی که در دوره جنینی با رادیوتراپی مواجه شده‌اند گزارش شده است.^{۱۹} همچنین در پژوهش‌های صورت‌گرفته، تفاوتی در میزان حاملگی‌های مولار نیز گزارش نشده است.^{۲۰}

نجات‌یافتگان از سرطان‌های دوره کودکی: نارسایی تخمدان در درصد قابل‌توجهی از نجات‌یافتگان از سرطان‌های دوره کودکی رخ می‌دهد. در یک گزارش که در آن نجات‌یافتگان از سرطان‌های دوره کودکی که به بالای ۱۸ سال رسیده بودند با گروه کنترل که شامل خواهران آن‌ها و شامل ۱۰۶۵ زن بودند مقایسه شدند که بروز تجمعی نارسایی تخمدان زودرس در این نجات‌یافتگان ۸٪ بود در حالی‌که گروه کنترل ۰/۸٪ گزارش شد.^{۲۱}

عوامل خطر قابل توجه برای یائسگی زودرس غیرجراحی شامل سن بالاتر تشخیص، قرار گرفتن در معرض دوز بالای تابش به تخمدان بالای (۱۰۰۰ سانتی‌گری)، تعداد عوامل آلیکله‌کننده و دوز تجمعی و تشخیص لنفوم هوجکین می‌باشد. بروز تجمعی یائسگی زودرس غیرجراحی در بازماندگانی که هر دو عامل آلیکله‌کننده و پرتودرمانی به لگن را دریافت کرده بودند حدود ۳۰٪ برآورد شد.

پیشگیری از نارسایی تخمدان: سرکوب تخمدان در تنوری سمیت تخمدان ناشی از شیمی‌درمانی را، می‌توان با کاهش عملکرد تخمدان در طول دوره درمان شیمی‌درمانی کاهش داد. به این هدف می‌توان با استفاده از به‌کارگیری هورمون آزادکننده گنادوتروپین و یا عوامل جلوگیری از بارداری خوراکی به‌صورت برگشت‌پذیر دست یافت. در مدل حیوانی استفاده از آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین، ریسک تخریب تخمدانی در زمینه شیمی‌درمانی را کاهش داده است.

هوچکین و نابارور در نتیجه درمان سرطان را نشان می‌دهد که پس از پیوند بافت کورتیکال تخمدان از یک زن بارور حاملگی رخ داده و نوزاد سالمی حاصل آن بوده است.^{۳۵}

تخمک‌اهدایی: در صورتی که هیچ‌کدام از روش‌های پیشگیری از نارسایی تخمدان موفق نباشد و یا حفظ توان باروری با روش‌های فریز کردن باروری مقدور نبوده باشد، راهکار نهایی جهت رسیدن به حاملگی استفاده از تخمک یا جنین‌اهدایی خواهد بود.

در مطالعه‌ای که Muñoz و همکارانش بر روی نتایج باروری با تخمک‌اهدایی انجام دادند، زنان بدون سابقه سرطان با زنان سابقه درمان سرطان مقایسه کردند. بر اساس این مطالعه هیچ تفاوتی در میزان لانه‌گزینی، سقط، حاملگی و زایمان در این نوع گروه وجود نداشت و همچنین هیچ رابطه‌ای میان نتایج باروری با تخمک‌اهدایی و نوع سرطان وجود نداشت. میزان پذیرش اندومتر برای تخمک‌اهدایی در زنانی که بیشتر سرطان داشتند مشابه گروه زنان سالم بود.^{۳۶}

پیشرفت‌های اخیر در زمینه درمان سرطان منجر به افزایش تعداد نجات‌یافتگان و بقای طولانی‌مدت آن‌ها شده است، که خود این موضوع این بیماران را در مواجهه با نتایج درازمدت این درمان‌ها قرار می‌دهد. با وجود وسعت زیاد این پیشرفت‌ها، تلاش چشمگیری در زمینه حفظ توان باروری این دسته از بیماران صورت نگرفته است.

در جمعیت در معرض خطر تخمین تعداد بیمارانی که در آینده درخواست بارداری خواهند داشت دشوار است، از طرفی سن بیماران، نوع سرطان و نوع رژیم درمانی همان‌طور که بیان شد، بسیار متغیر است. نکته دیگر این‌که تعداد فرزندان درخواستی از طرف بیماران در آینده، به‌طور کامل وابسته به فرد است و از فردی به فرد دیگر متفاوت خواهد بود. علاوه بر جراحی و اووفورکتومی که منجر به از دست رفتن فوری و دائمی توان بارداری می‌شود، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی نیز که جزو پروتکل اصلی درمان سرطان هستند نیز اغلب باعث از بین رفتن توان باروری و در نهایت باعث یائسگی زودرس خواهد شد. رادیوتراپی با دوزهای بالا باعث تخریب دائمی تخمدان‌ها می‌شود. دوزهای پایین‌تر بسته به خصوصیات و تفاوت‌های فردی هر شخص میزان تخریب متفاوتی خواهد داشت.

تکنیک‌های فریز جنین، تخمک و بافت تخمدان با بیشترین احتمال موفقیت می‌تواند تامین‌کننده توان باروری فرد در آینده باشد

۷۵٪ آن‌ها بدون جابه‌جایی تخمدان بود و ۱۱٪ به‌وسیله لقاح مصنوعی اتفاق افتاد.^{۳۳}

تکنیک‌های انجمادسازی:

فریز جنین: قابل‌اعتمادترین روش برای حفظ باروری در زنان جوانی که از نظر جنسی بالغ شده و دارای شریک جنسی هستند، همچنین وقت کافی پیش از شروع درمان دارند و یا رادیوتراپی را می‌توان حداقل ۶-۴ هفته به تعویق بیندازند، فریز جنین می‌باشد.^{۳۴} این روش شامل تحریک تخمدان‌ها و جمع‌آوری تخمک‌های بالغ برای روش لقاح مصنوعی و سپس فریز جنین‌های حاصل است. در زمان مناسب این جنین‌ها قابل کاشت در اندومتر رحم خود زن و یا در رحم مادر اجاره‌ای می‌باشند. میزان لانه‌گزینی برای این جنین‌ها ۳۰-۸٪ است، میزان کلی حاملگی تا ۶۰٪ نیز گزارش شده است.^{۳۵-۳۶} فریز تخمک: در زنانی که از دریافت اسپرم‌اهدایی امتناع می‌کنند، فریز جنین‌های قابل پیشنهادی نیست، در عوض این زنان می‌توانند از گزینه فریز تخمک بالغ یا نابالغ استفاده کنند. در آخرین بررسی مروری که بر روی ۲۱ مطالعه صورت گرفت متوسط نسبت حفظ تخمک ۴۷٪، متوسط باروری این تخمک‌ها ۵۲٪ و متوسط میزان حاملگی ۱۷٪ بوده است.^{۳۳-۳۴}

فریز بافت تخمدان: به‌صورت آشکار پیچیده‌ترین موارد برای حفظ باروری شامل کودکانی است که در آن‌ها روش‌های فریز جنین و تخمک با محدودیت‌های اخلاقی بسیاری همراه است. فریز بافت تخمدانی به‌طور تقریبی تنها روش باقیمانده برای این کودکان جهت حفظ توان باروری است.^{۳۳} پیشنهاد شده است فولیکول‌های پری‌موردیال که در قسمت کورتکس تخمدان‌ها قرار دارند، به‌خاطر دارا بودن کمترین سرعت متابولیسم و فقدان ناحیه زوناپلوسیدا بیشترین مقاومت را در برابر فریز کردن دارا می‌باشند که در این روش از تخمک‌های این ناحیه استفاده می‌شود.^{۳۳}

در آخرین پژوهش‌هایی که از این روش بر روی حیوانات استفاده شده بود نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است. با این وجود استفاده از این روش در حال حاضر بیشتر جنبه آزمایشگاهی داشته و هنوز به‌علت عدم وجود راهکارهای مطمئن قابل استفاده برای عموم نیست،^{۳۵،۳۶} پیوند بافت تازه تخمدان از زنان بارور به زنان نابارور راهکار دیگری است که موارد استفاده از آن و حاملگی در نتیجه استفاده از این روش گزارش شده است.^{۳۴} گزارش مربوط به یک خانم مبتلا به سرطان

پزشکان درمان‌کننده باید نقش بسیار فعالی در کاهش عوارض درازمدت تخمدانی به هر روش ممکن داشته باشند و اطلاعات کافی برای بیمار جهت انتخاب روش مناسب برای حفظ توان باروری را فراهم کنند. در این باره همکاری گروهی از متخصصین انکولوژی و امور ناباروری می‌تواند بسیار مفید واقع شود. پیشرفت‌های جدید در مسیر حفظ باروری، امیدهای تازه‌ای را پیش‌روی نجات‌یافتگان سرطان که در حال حاضر به یائسگی زودرس مبتلا شده‌اند گذاشته است. با این حال تفاوت‌ها از یک بیمار تا بیمار دیگر مشکل‌ساز است و انجام پژوهش‌های بیشتر را ضروری می‌سازد.

که البته مانع یائسگی هورمونی بیمار نخواهد شد. در صورتی که در جریان شیمی‌درمانی از عواملی که سمیت تخمدانی دارند استفاده نشود، برای نمونه از آنچه در پروتکل درمانی سرطان رکتوم عنوان شده است می‌توان برای جلوگیری از تخریب توان تولید هورمونی تخمدان‌ها در اثر مواجهه با رادیوتراپی، از روش جابه‌جایی تخمدان‌ها از محل رادیوتراپی استفاده کرد. راهکار دیگری که می‌تواند مانع از بین رفتن تخمدان‌ها شود، استفاده از روش‌های سرکوب تخمدانی با استفاده از آنالوگ‌های هورمون گنادوتروپینی و ایجاد یائسگی کاذب جهت جلوگیری از مواجهه شدن با عوامل با سمیت تخمدانی است.

References

- Ginsberg JP. New advances in fertility preservation for pediatric cancer patients. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(1):9-13.
- Saoji VA. Premature ovarian failure due to cyclophosphamide: a report of four cases in dermatology practice. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(2):128-32.
- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):535-43.
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360(6):606-14.
- Aminimoghaddam S, Mokri B, Mahmoodzadeh F. Mixed germ cell tumor of ovary and clitoromegaly in Swyer's syndrome: a case report. *Gulf J Oncolog* 2012;(12):55-8.
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360(6):606-14.
- Ghaemmaghami F, Aminimoghaddam S, Modares-Gilani M, Mousavi A, Khazaeipour Z, Fereidoni F. Assessment of gross examination and frozen section of uterine specimen in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282(6):685-9.
- Zahedi P, Aminimoghaddam S, Sayahpour FA, Haghpanah V, Amiri P, Fereidoni F, et al. Association of survivin gene polymorphism with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(1):35-7.
- Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77(2):419-21.
- Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2012;97(1):134-40.e1.
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1718-29.
- Alves CH, Kuperman H, Dichtchekenian V, Damiani D, Della Manna T, Cristófani LM, et al. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59(2):67-70.
- Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril* 2006;85(1):1-11.
- Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738-44.
- Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2374-81.
- Aminimoghaddam S, Yarandi F, Nejadslami F, Taftachi F, Noor Bakhsh F, Mahmoudzadeh F. Human chorionic gonadotrophin as an indicator of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:44.
- Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):890-6.
- Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18(1):117-21.
- Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(1):186-90.
- Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306(3):269-76.
- Hussein RM. Laparoscopic oophorectomy for ovarian function reservation in cancer patient. *Fertile Steril* 2008.
- Paynter SJ, Cooper A, Fuller BJ, Shaw RW. Cryopreservation of bovine ovarian tissue: structural normality of follicles after thawing and culture in vitro. *Cryobiology* 1999;38(4):301-9.
- Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):591-605.
- Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet* 1993;10(1):31-6.
- Frederick JL, Ord T, Kettel LM, Stone SC, Balmaceda JP, Asch RH. Successful pregnancy outcome after cryopreservation of all fresh embryos with subsequent transfer into an unstimulated cycle. *Fertil Steril* 1995;64(5):987-90.
- Selick CE, Hofmann GE, Albano C, Horowitz GM, Copperman AB, Garrisi GJ, et al. Embryo quality and pregnancy potential of fresh compared with frozen embryos--is freezing detrimental to high quality embryos? *Hum Reprod* 1995;10(2):392-5.
- Senn A, Vozzi C, Chanson A, De Grandi P, Germond M. Prospective randomized study of two cryopreservation policies avoiding embryo selection: the pronucleate stage leads to a higher cumulative delivery rate than the early cleavage stage. *Fertil Steril* 2000;74(5):946-52.

28. Wang JX, Yap YY, Matthews CD. Frozen-thawed embryo transfer: influence of clinical factors on implantation rate and risk of multiple conception. *Hum Reprod* 2001;16(11):2316-9.
29. Son WY, Yoon SH, Yoon HJ, Lee SM, Lim JH. Pregnancy outcome following transfer of human blastocysts vitrified on electron microscopy grids after induced collapse of the blastocoele. *Hum Reprod* 2003;18(1):137-9.
30. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10(3):251-66.
31. Katayama KP, Stehlik J, Kuwayama M, Kato O, Stehlik E. High survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. *Fertil Steril* 2003;80(1):223-4.
32. Yoon TK, Kim TJ, Park SE, Hong SW, Ko JJ, Chung HM, et al. Live births after vitrification of oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 2003;79(6):1323-6.
33. Wallace WH, Pritchard J. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 2004;364(9451):2093-4.
34. Silber SJ, Lenahan KM, Levine DJ, Pineda JA, Gorman KS, Friez MJ, et al. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N Engl J Med* 2005;353(1):58-63.
35. Meirov D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353(3):318-21.
36. Muñoz E, Fernandez I, Martinez M, Tocino A, Portela S, Pellicer A, et al. Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. *Fertil Steril* 2015;103(1):205-13.

Ovarian failure due to cancer treatment and fertility preservation options

Soheila Aminimoghaddam
M.D.¹
Sara Norouzi M.D.^{2*}

1- Department of Gynecology Oncology, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Obstetrical and Gynecology, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Firoozgar Hospital, Karimkhan St., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 88306866
E-mail: sr.norouzi@yahoo.com

Abstract

Received: 28 Sep. 2015 Revised: 29 Apr 2016 Accepted: 18 May 2016 Available online: 19 May 2016

Primary ovarian insufficiency (POI), commonly referred to premature ovarian failure, is defined as ovarian failure before the age of 40 years. It is the loss of ovarian function caused by a process directly affecting ovaries. Cancer therapy which includes surgery, radiotherapy, and chemotherapy influence ovarian function, leading to premature menopause and loss of fertility. POI is idiopathic in most cases (74-90%). The known causes, in addition to anticancer treatment, are other processes like chromosomal abnormalities, autoimmunity, and natural aging can result in secondary ovarian failure, which is detected by an increase in serum gonadotropin levels (FSH and LH). There are evident risks of POI in women treated for cancer. Those who receive anticancer treatments have an increased risk of developing POI. There by, anticancer drugs and radiation therapy are considered as the most common toxins of ovaries. Although cancer incidence rates in women less than 50 years old continue to increase during recent years, mortality rates are dramatically decreasing due to modern advances in treatment. Increasing numbers of survivors are now confronted with the long-term consequences of exposure to these treatments. The pool of primordial follicles in the ovary is fixed and any injury to the ovary can potentially reduce this ovarian reserve, effectively advancing the patient's reproductive age, thus narrowing the window of reproductive opportunity. Ovarian failure occurs in a significant percentage of childhood cancer survivors and many of them will seek care for reproductive dysfunction. Nevertheless, Embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, ovary tissue cryopreservation, ovarian suppression and oophorectomy are some options to preserve fertility in these groups. As a result, having foreknowledge of potential treatment related ovarian failure will allow the physician to give a better counsel to patients and their family regarding the importance and timing of fertility preservation by giving an estimated window of fertility. The objectives of the current review are to report on the etiology of POF induced through cancer therapy.

Keywords: cancer, fertility preservation options, ovarian failure.