

# مروری بر راهکارهای حفظ باروری بیماران سرطانی در درمان‌های رایج

دکتر ثریا قاسمی<sup>۱</sup>، دکتر فیروزه علویان<sup>۲\*</sup>

۱. دکترای تخصصی ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۲. دکترای تخصصی فیزیولوژی پزشکی، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۷

## خلاصه

**مقدمه:** سالانه افراد زیادی در جهان به انواع سرطان‌ها مبتلا می‌شوند. امروزه با مراقبت‌های ویژه و روش‌های درمانی متنوع چند گزینه‌ای و ترکیبی، طول عمر در بسیاری از افراد سرطانی افزایش یافته است. افزایش پتانسیل بقاء با درمان سرطان، اغلب با اثرات جانبی از جمله تأثیر بر باروری و کیفیت آن در بیماران جوان همراه است. اقدامات ضروری جهت حفظ پتانسیل باروری در طی درمان سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی جدیدترین روش‌های حفظ باروری در حین درمان‌های سرطان انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مروری برای جستجوی مقالات از سه پایگاه اطلاعاتی Scopus، Google Scholar و PubMed و کلید واژه‌های infertility cancer، fertility cancer، infertility chemotherapy استفاده شد. مقالاتی که هدف نگارش این مقاله را در بر نداشتند، از مراحل مطالعه حذف گردید.

**یافته‌ها:** راهکارهای متنوعی جهت حفظ باروری بیماران سرطانی پس از درمان‌های متداول وجود دارد. انجماد و تهیه بانک اسپرم، تخمک و جنین، انجماد بافت بیضه و تخمدان، استفاده از عوامل حفظ باروری و انواع سلول‌های بنیادی، از مهم‌ترین روش‌های استاندارد حفظ باروری در بیماران سرطانی تحت درمان هستند. **نتیجه‌گیری:** امروزه قبل از هر اقدام درمانی سرطان، لازم است بیماران مشاوره مناسب مرتبط با خطرات باروری و حمایت‌های مرتبط جهت گزینه‌های حفظ باروری را دریافت کنند.

**کلمات کلیدی:** باروری، سرطان

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فیروزه علویان؛ گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران. تلفن: ۰۹۱۳۳۲۱۷۰۶۸؛ پست الکترونیک: f.alavian@cfu.ac.ir

## مقدمه

سرطان همواره به‌عنوان یکی از معضلات عظیم در مسائل بهداشت جهانی مطرح بوده است (۱، ۲). بروز سرطان در سراسر جهان در حال افزایش است. با وجود پیشرفت‌های اخیر در درمان این بیماری، سرطان‌ها در ایران نیز شیوع بالایی دارند (۳، ۴). افراد در سنین بالا، بیشترین احتمال ابتلاء به سرطان را دارند. پس از آن بیشترین فراوانی ابتلاء به سرطان بین سنین ۳۰-۱۵ سال است که ۲/۷ برابر بیشتر از ۱۵ سال اول زندگی است (۵)؛ بنابراین بسیاری از افراد مبتلا به سرطان، در سنین باروری هستند. با درمان‌های رایج، از جمله شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی تقریباً ۸۰٪ موارد ابتلاء به سرطان تحت مراقبت‌های ویژه و طولانی‌مدت، بهبود می‌یابند (۷-۵). این در حالی است که تا دهه ۱۹۶۰، تنها تعداد اندکی از افراد با وجود سرطان قادر به حیات بودند. جراحی، داروها سیتوتوکسیک (شیمی‌درمانی) و پرتودرمانی، روش‌های رایج درمان سرطان هستند. گاهی جهت دستیابی به نتیجه بهتر، ترکیبی از روش‌های درمانی برای ایجاد حالت‌های سینرژیستی درمانی استفاده می‌شود (۸). از سویی دیگر، درمان‌های رایج، در بافت‌های در حال تقسیم همچون رده زبای دستگاه تناسلی عوارض مخربی دارند. از این رو، تنها تعداد معدودی از این بیماران پس از درمان بارور خواهند بود و از دست دادن نسبی یا کامل باروری از عواقب ناخوشایند درمان‌های متداول سرطان است (۹). از این رو، تصمیم‌گیری آگاهانه و مراقبت‌های ویژه در این زمینه، می‌تواند در باروری این افراد در آینده و کاهش عواقب جسمی و روحی ناشی از ناباروری راه‌گشا باشد (۱۰، ۱۱). برای دستیابی به این هدف، همکاری متخصصان مختلف شامل، جراح، متخصص غدد، متخصص پرتودرمانی، پرستاران و متخصصان بهداشت باروری در طول یک برنامه درمان سرطان ضروری به نظر می‌رسد (۱۲).

مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی اثرات درمانی سرطان بر قدرت باروری و چگونگی حفظ باروری در این شرایط انجام شد. بررسی این موضوع به‌طور مجزا در دو جنس مؤنث و مذکر و ارائه راهکارها در دو جنس، هدف

اصلی این مقاله مروری می‌باشد. مشکلات مرتبط با تصمیم‌گیری‌های حفظ باروری، طرح عوامل کلیدی که مراقبت‌های بالینی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بحث در مورد مداخلات تجربی توسعه یافته، پشتیبانی در تصمیم‌گیری‌های مرتبط با باروری، جدیدترین راهکارها برای حفظ و افزایش کیفیت باروری بعد از درمان‌های رایج در بیماران سرطانی با استفاده از مطالعات اسنادی، نکات کلیدی این بررسی مروری هستند.

## روش کار

در این مطالعه مروری، برای جستجوی مقالات منتشر شده در بازه زمانی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ از سه پایگاه اطلاعاتی Google Scholar، Scopus و PubMed استفاده شد. منابع و مطالعات انجام شده به زبان انگلیسی و زبان فارسی موجود در این پایگاه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. کلید واژه‌های استفاده شده در این جستجو شامل fertility infertility cancer، infertility chemotherapy و fertility chemotherapy و کلمات معادل فارسی آنها بودند. مقالات حاصل از تحقیقات کمی و کیفی در این زمینه بررسی شدند و مقالاتی که هدف نگارش این مقاله را در بر نداشتند، از مراحل مطالعه حذف گردید.

## یافته‌ها

### درمان‌های رایج سرطان و باروری

در میان درمان سرطان‌ها، تابش اشعه بر غدد جنسی و شیمی‌درمانی با عوامل آلکیله کننده، بالاترین خطر ناباروری را در بردارند. عوامل آلکیله کننده مورد استفاده در شیمی‌درمانی مانند سیکلوفسفامید، ایفوسفامید و پروکاربازین، باعث اختلال در عملکرد DNA و جفت شدن بازهای اشتباه در مقابل هم و از طرف دیگر مانع از تکثیر DNA می‌شوند. آنالوگ‌های پلاتین شامل سیس پلاتین و کربوپلاتین با آسیب به DNA و تداخل در تکثیر DNA، مهارکننده‌های رونویسی DNA مانند عوامل آلکیلان، نیتروژن موستارد، مهارکننده‌های توپوایزومراز (مانند آنتراسیکلین‌ها) و تاکسان‌ها (با اثرگذاری بر میکروتوبول‌ها) نیز در درجات بعدی از جهت تأثیر بر باروری هستند (۱۳). البته تأثیرگذار بودن

و هورمون مردانه است. برداشتن غده لنفاوی رتروپریتون<sup>۴</sup> (غده لنفاوی خلف صفاقی) با جراحی نیز ممکن است با آسیب به اعصاب سمپاتیک مربوطه، انزال طبیعی را مختل نمایند (۱۹).

### باروری زنان پس از درمان سرطان

سرطان آندومتر رحم، شایع‌ترین نوع سرطان زنان در کشورهای در حال توسعه است که در سال ۲۰۱۲ منجر به مرگ ۳۴۷۰۰ زن شد (۲۰). این بیماری بیشتر زنان یائسه را درگیر می‌کند؛ با این حال، احتمال آن در زنان قبل از یائسگی ۲۵٪ و قبل از ۴۰ سالگی ۳/۵٪ است. زنان مبتلا زیر ۴۰ سال، عمولاً سابقه اختلال در تخمدان، عدم تخمک‌گذاری، نازایی و چاقی را داشته‌اند. اگرچه رحم به پرتودرمانی نسبتاً مقاوم است، ولی تابش اشعه برای رحم عواقبی در پی خواهد داشت و حتی با حفظ توان باروری، لانه‌گزینی بسیار ضعیف خواهد شد (۲۱). این امر می‌تواند در نتیجه کاهش حجم رحم یا کاهش جریان خون آن باشد که منجر به سقط جنین در سه ماهه اول بارداری، زایمان زودرس و عقب ماندگی رشد داخل رحمی می‌شود (۲۲). واژن نیز نسبتاً به پرتودرمانی مقاوم است، ولی پس از آن، خطر از دست دادن حالت لزجی و تنگی کانال آن وجود دارد که ممکن است به اختلالات فیزیکی در باروری منجر شود (۲۳)؛ به‌طور مثال، سرطان سرویکس سبب کاهش کیفیت زندگی جنسی بیشتر زنانی می‌شود که از این بیماری رنج می‌برند. اکثر این افراد در نتیجه آسیب‌های روانی یا جسمی حاصل از سرطان سرویکس دچار خشکی واژن، دیسپارونی و کاهش تمایلات جنسی می‌شوند (۲۴).

زنان تحت درمان سرطان، با نارسایی زودرس تخلیه فولیکولی تخمدان‌ها روبرو هستند. فولیکول‌های اولیه به داروهای سیتوتوکسیک فوق‌العاده حساس هستند و تعداد زیادی از آن‌ها در این شرایط به واسطه القاء مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های پری‌گرانولوزای اطراف تخمک نارسا از بین می‌روند (۲۵). حداکثر میزان تخلیه تخمدانی در سن حدود ۳۸ سالگی اتفاق می‌افتد و به ۱۰٪ تعداد فولیکول‌ها در اولین قاعدگی می‌رسد. بنابراین، اثر سمیت شیمی‌درمانی بر فولیکول‌ها، علاوه بر

درمان‌های رایج سرطان بر باروری با سن بیمار، جنس، مدت زمان درمان، دوز، شدت اثر دارو و نوع درمان مرتبط است. برای مثال دوزهای بالای پرتودرمانی مغزی می‌تواند عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز را مختل نماید و به‌دلیل کمبود هورمون آزاد کننده گنادوتروپین‌ها (GnRH)<sup>۱</sup>، اختلال در بلوغ تخمک و یا تولید اسپرم را به همراه دارد (۱۴).

### باروری مردان پس از درمان سرطان:

درمان سرطان‌ها بسته به کیفیت اسپرم قبل از درمان، نوع بدخیمی، ویژگی‌های دارو، رژیم درمانی و حساسیت بیمار، عوارض متعددی بر اسپرماتوژنز دارند (۱۵)؛ از این رو، پیش‌بینی دقیق در زمینه اینکه آیا فرد مذکر پس از دریافت درمان و بهبودی با آزو اسپرمی<sup>۲</sup> (عدم وجود اسپرم در مایع منی) درگیر خواهد شد یا نه و آیا اسپرماتوژنز طبیعی او پس از درمان از سر گرفته خواهد شد، وجود ندارد (۱۶). داده‌های مربوط به اثرات سمی درمان سرطان در مردان جوان نشان می‌دهد که از هر ۵۰۰۰ مرد درمان شده، یک نفر در معرض خطر ناباروری قرار خواهد گرفت. غده جنسی مردان به اثرات سمی عوامل شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی موضعی بسیار حساس می‌باشند و در این شرایط، جمعیت سلول‌های زاینده اسپرماتوگونی کاهش یافته و یا انتقال اسپرم‌ها دچار اختلال می‌شود (۱۷). در بین سمیت‌های گنادی در اثر درمان، روند اسپرماتوژنز بیش از تولید تستوسترون متأثر می‌گردد؛ این امر ناشی از حساسیت زیاد اپی‌تلیوم ژرمینال در مقایسه با سلول‌های لیدیک است. بنابراین، اگرچه سلول‌های زایا به‌طور ویژه به عوامل شیمی‌درمانی حساس هستند، ولی سلول‌های لیدیک مقاومت بیشتری نشان می‌دهند و از این رو، هیپوگنادیسم ناشی از شیمی‌درمانی نسبت به اختلال در اسپرماتوژنز کمتر مشاهده می‌شود (۱۸). از طرفی، جراحی نیز می‌تواند اثرات طولانی‌مدت مخربی بر باروری مردان داشته باشد. برای مثال، در بیماران سرطان بیضه که تحت جراحی ارکیکتومی<sup>۳</sup> قرار می‌گیرند، تعداد سلول‌های زاینده و لیدیک کاهش می‌یابد و نتیجه آن، کاهش ذخایر اسپرم

<sup>1</sup> Gonadotropin releasing hormone

<sup>2</sup> Azoospermia

<sup>3</sup> Orchiectomy

<sup>4</sup> Retroperitoneal

دوز، به سن زنان تحت درمان نیز بستگی دارد (۲۶). از طرف دیگر، با درمان سرطان رحم، ممکن است با ایجاد فیبروز رحمی ناشی از تشعشع یا هیستروکتومی، باروری فرد پس از درمان مختل شود (۲۶، ۲۷). در شیمی‌درمانی جهت درمان سرطان پستان، خطر ابتلاء به یائسگی زودرس در زنان بالاتر از ۳۵ سال به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۴). هرچند، خطر ابتلاء به سرطان پستان در زنانی که اولین نوزاد خود را در سن ۴۱ سالگی به بعد به دنیا آورده‌اند ۳/۷٪ بیشتر از زنانی است که اولین فرزندشان در ۲۳ سالگی متولد شده است. به‌طور کلی، زنانی که بارداری خود را به تعویق می‌اندازند، احتمال نازایی آن‌ها پس از درمان‌های رایج سرطان، افزایش می‌یابد (۲۸). از طرف دیگر، دارودرمانی استروژن وابسته به دوز در زنان با یائسگی زودرس می‌تواند منجر به هیپرپلازی و سرطان آندومتر رحم، ترومبوز و سکته مغزی شود که با مداوای همزمان با پروژسترون می‌توان احتمال سرطان و نازایی را کاهش داد. از طرف دیگر، دارودرمانی با استروژن وابسته به دوز، در زنان با یائسگی زودرس می‌تواند منجر به هیپرپلازی و سرطان آندومتر رحم، ترومبوز و سکته مغزی شود که با مداوای همزمان با پروژسترون می‌توان احتمال سرطان و نازایی را کاهش داد (۲۹).

#### گزینه‌های حفظ باروری در بیماران سرطانی

فریز نمودن گامت‌ها یا غدد جنسی و راهکارهایی برای کاهش سمیت گنادها در زمان درمان، از اصلی‌ترین اقدامات حفظ باروری در بیماران تحت درمان است. بدیهی است اقدامات لازم جهت حفظ باروری قبل از شروع درمان باید انجام شود؛ چراکه حتی یک درمان گنادوتوکسیک ساده می‌تواند کیفیت گامت و صحت DNA را تحت تأثیر قرار دهد (۳۰).

#### گزینه‌های حفظ باروری در مردان مبتلا به سرطان پوشش‌دهی اندام تناسلی در حین درمان با پوتو:

در حین پوتودرمانی مناطق زیر دیافراگم؛ غدد جنسی در معرض تابش پرتو پراکنده شده قرار خواهند گرفت. از آنجا که بیماران جوان به احتمال زیاد درمان خواهند شد، ضروری است محدود کردن قرار گرفتن غدد جنسی

در معرض پرتو در نظر گرفته شود. این کار با استفاده از محافظ‌های مناسب اندام تناسلی امکان‌پذیر است (۳۱).  
**انجماد اسپرم و تهیه بانک اسپرم:** انجماد اسپرم بهترین انتخاب برای مردان بالغ قادر به تولید مایع منی است. انجماد اسپرم، راهی ساده و مؤثر برای حفظ قدرت باروری؛ حتی در بیماران مبتلا به سرطان با ویژگی‌های مایع منی ضعیف است (۳۲). اسپرم به روش‌های مختلفی از این بیماران جمع‌آوری می‌گردد (۳۳، ۳۴). همچنین، برای کسانی که هیچ اسپرمی در مایع منی آن‌ها یافت نمی‌شود و برای اطمینان از تولید اسپرم در بیضه‌ها، استخراج اسپرم از طریق بیوپسی بیضه، روش مناسبی است (۳۵). در بسیاری از بیماران، گزینه بانک اسپرم به دلایلی چون ضرورت شروع سریع درمان، هزینه، کمبود امکانات کافی و پیش‌آگهی ضعیف بیماری، در نظر گرفته نمی‌شود و گزینه‌های دیگری پیشنهاد می‌گردد.

**انجماد بافت بیضه:** در پسران نابالغ، گزینه بالقوه انجماد سلول‌های بافت بیضه و یا سلول‌های بنیادی جدا شده، برای حفظ باروری در نظر گرفته می‌شود. این روش تنها گزینه حفظ باروری پسران نابالغ تحت درمان سرطان است (۳۵). برای استفاده مجدد این بافت در آینده، بافت از ذوب خارج شده و مجدد به بافت اصلی بدن ضمیمه شود؛ از طرفی، می‌توان سلول‌های اسپرماتوگونی زاینده آن را استخراج کرد. در این صورت، از شرایط آزمایشگاهی برای بلوغ اسپرم‌ها استفاده می‌شود (۳۶).

#### سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی: درمان

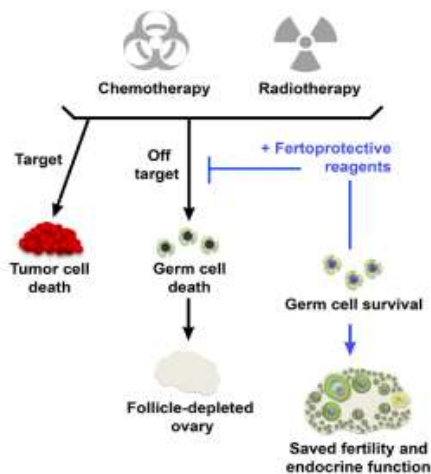
گنادوتوکسیک<sup>۱</sup> باعث ناباروری دائمی به دلیل تخلیه سلول‌های جنسی یا آسیب رساندن به سلول‌های سرتولیا است که پس از آن قادر به حمایت از اسپرماتوژنز نیستند. علاوه بر این، آسیب به سلول‌های لیدیک ممکن است منجر به نقایص طولانی‌مدت در تولید تستوسترون شود (۳۷). سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی (SSC)<sup>۲</sup> که از بدو تولد در بیضه‌ها وجود دارند، اجداد گامت‌های نر هستند (۳۸). پیشرفت در روش‌های جداسازی سلول‌های اسپرماتوگونی، ابزار مهمی برای اجازه مطالعه

<sup>1</sup>Gonadotoxic

<sup>2</sup>Spermatogonial stem cells

آینده در مواردی که انتخاب دیگری ندارند، نقش کلیدی داشته باشد (۳۹).

زیست‌شناختی این سلول‌ها و بهبود پروتکل‌های جداسازی و پیوند آن‌ها به فرد پذیرنده نابارور است. توسعه روش‌های کشت می‌تواند برای حفظ باروری در



شکل ۱- اثر عوامل fertoprotective در طول درمان، سمیت گنادی را می‌توان با استفاده از معرف fertoprotective که باعث القاء مرگ سلول‌های تومور و در عین حال جلوگیری از اثر بر روی بافت‌های دیگر است کاهش داد که نتیجه آن، حفظ باروری و عملکرد اندوکرین است (۱).

هفته پس از پایان شیمی‌درمانی ادامه می‌یابد (۴۲). اگرچه برخی محققان گزارش داده‌اند که کاربرد آگونیست قبل و در طی شیمی‌درمانی ممکن است عملکرد تخمدان در زنان کمتر از ۴۰ سال را بعد از درمان سرطان پستان حفظ کند، گزارش‌هایی نیز از عدم حفاظت از ذخیره تخمدان در زنان جوان مبتلا در مراحل پیشرفته درمان با GnRH وجود دارد. از طرف دیگر، اگرچه GnRH در زمان شیمی‌درمانی در زنان با توقف قاعدگی، با سرعت بالاتر شروع مجدد خودبه‌خودی قاعدگی و تخمک‌گذاری همراه است، اما با بهبود روند حاملگی مرتبط نیست (۴۳، ۴۴).

تجویز لتروزول روزانه در طول تحریک کنترل شده تخمدان برای جلوگیری از سطوح بالای استرادیول در بیماران مبتلا به تومورهای حساس به استروژن پیشنهاد شده است. این پروتکل فقط برای به‌دست آوردن تخمک برای انجام استفاده می‌شود و پس از آن بیمار می‌تواند به درمان سرطان برنامه‌ریزی شده خود ادامه دهد (۴۵). اگر درمان سرطان طولانی‌تر از یک چرخه تحریک تخمدان به تأخیر افتد، امکان انجام جنین باید مورد بحث قرار گیرد. در این حال، می‌توان تخمک بارور نشده

### گزینه‌های حفظ باروری در زنان مبتلا به سرطان

**انجماد تخمک و جنین:** در زنان بالغ، انجماد جنین و تخمک، روش بهینه‌ای برای حفظ باروری است؛ اما این روش‌ها برای سرطان تهاجمی که نیاز به درمان فوری دارد، سرطان‌های حساس به هورمون، دختران نابالغ و بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک قابل استفاده نیست (۳۰). اگر تخمک بالغ نشده باشد، می‌تواند تحت شرایط بلوغ آزمایشگاهی (IVM)<sup>۱</sup> بالغ شود. هرچند نتایج گزارش‌ها نشان داده‌اند که تخمک‌های بالغ منجمد شده نسبت به تخمک‌هایی که در شرایط آزمایشگاهی بالغ شده‌اند، بازده بهتری دارند (۴۰، ۴۱). از این رو، معمولاً از آگونیست‌های GnRH به‌عنوان محافظ تخمدان در طول شیمی‌درمانی استفاده می‌شود. آگونیست‌های GnRH با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد تداخل دارند و با سرکوب سطح گنادوتروپین‌های تخمدان به سطوح قبل از بلوغ، فعالیت تخمدان را مهار می‌کنند. آگونیست‌های GnRH حداقل ۱۰ روز قبل از شروع شیمی‌درمانی استفاده می‌شوند و مصرف آن‌ها تا ۲

<sup>1</sup> In vitro maturation

بیماران را با تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)<sup>۱</sup> در آزمایشگاه بارور نمود و جنین حاصل را فریز نمود. میزان موفقیت این روش‌ها وابسته به سن است و زنان جوان‌تر نسبت به دیگران موفق‌تر هستند (۴۶).

**منجمد کردن کرتکس تخمدان و انجماد کل تخمدان:** برای زنانی که شرایط فریز تخم یا جنین را ندارند و یا دختران قبل از بلوغ، فریز نمودن بافت تخمدان به‌عنوان یک گزینه قابل انجام در دسترس است. با این حال، این روش تهاجمی است و نیاز به بیهوشی عمومی و عمل جراحی برای برداشتن قشر تخمدان دارد. قابل توجه است که انجماد بافت تخمدان تنها روش حفظ باروری قبل از بلوغ در دختران است (۴۷).

**فعال کردن فولیکول‌ها:** بافت تخمدان جمع‌آوری شده از بیماران نابالغ مبتلا به سرطان حاوی فولیکول‌های اولیه نابالغ هستند که بایستی فعال شوند و اووسیت‌های بالغی که قادر به لقاح باشند تولید کنند؛ اما این نکته نیز در خور توجه است که در هر صورت ذخیره فولیکولی این افراد کاهش یافته است (۴۸). محققان در القای فعال فولیکول اولیه با استفاده از تکه تکه کردن تخمدان و استفاده از لیزر موفق بوده‌اند. این روش‌ها مسیر سیگنالینگ تخمدان را مختل کرده و سبب القاء پلیمریزاسیون اکتین در سلول‌های سوماتیک و گرانولوزا می‌شوند. این پدیده، رشد فولیکول‌های نخستین در ذخیره تخمدان را فعال می‌کند (۴۹).  
استفاده از عوامل **fertoprotective** رویکردی

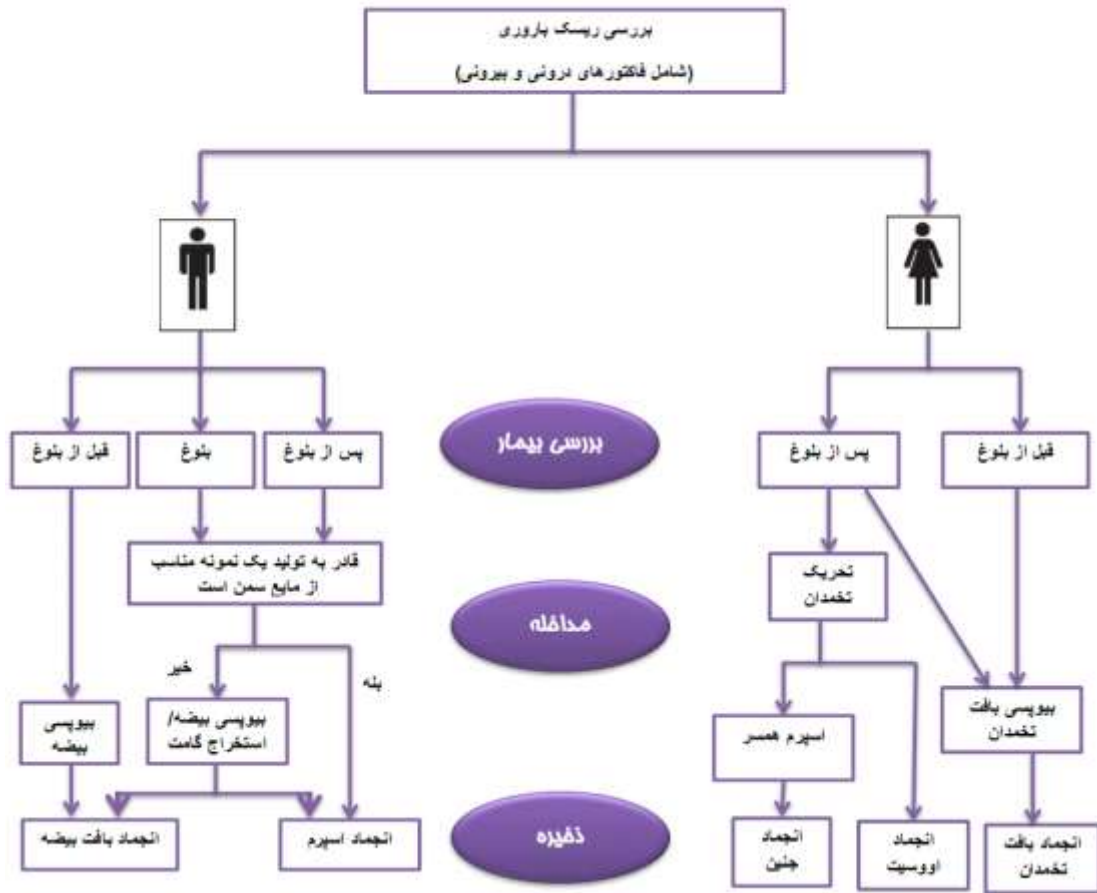
دیگر برای جلوگیری از آسیب به تخمدان‌ها به واسطه درمان سرطان و کاهش سمیت گنادی، بکارگیری این عوامل است (۵۰) (شکل ۱). این عوامل تضعیف کننده‌هایی قوی می‌باشند که می‌توانند از مرگ سلول‌های زاینده و تخلیه فولیکول‌های تخمدان جلوگیری کنند و بنابراین به حفظ باروری بیمار کمک کنند (۵۱). الگوریتم ارائه شده در شکل ۲، راه‌های پیشنهادی مؤثر در حفظ باروری مردان و زنان تحت درمان سرطان را نشان می‌دهد.

**استفاده از انواع سلول‌های بنیادی:** زمانی که فولیکول سالم از تخمدان فرد مبتلا به سرطان در دسترس نباشد، منابع دیگر از جمله سلول‌های اووگونی بیمار ممکن است استفاده شوند (۵۲)؛ البته استفاده از این سلول‌ها موضوعی چالش‌برانگیز است. منبع بالقوه دیگر، سلول‌های بنیادی جنینی (ES)<sup>۲</sup> یا سلول‌های بنیادی پرتوان القاء شده (IPS)<sup>۳</sup> هستند (۵۳). با این روش، در جنس مذکر، اسپرم طبیعی از سلول‌های ES موش سوری نر به‌طور موفقیت‌آمیزی تولید شده است (۵۴). در بررسی دیگر در موش ماده، تولید موفق تخمک از سلول‌های ES گزارش شده است (۵۵). این یافته‌ها بیانگر این نکته‌اند که ممکن است در آینده، با استفاده از این سلول‌ها، تولید گامت جدید برای بیماران مبتلا به سرطان که تمامی گامت‌های خود را در نتیجه شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی از دست داده‌اند، مقدور خواهد بود.

<sup>۲</sup> Embryonic stem

<sup>۳</sup> Induced pluripotent stem

<sup>۱</sup>Intracytoplasmic sperm injection



شکل ۲- راه‌های پیشنهادی مؤثر در حفظ باروری مردان و زنان تحت درمان سرطان: بسته به شرایط بیمار از نظر سن و شرایط باروری، بهترین اقدام جهت حفظ باروری وی بعد از درمان به وی پیشنهاد می‌گردد.

مردان (۳۲)، IVF و انجماد جنین برای زنان است (۴۶). تکنیک‌های نوآورانه از جمله استفاده از تخمک (۴۰)، انجماد فولیکول تخمدان (۵۷) و پیوند بافت تخمدان در زمان بلوغ (۳۹) ممکن است به‌عنوان گزینه‌های حفظ باروری برای بیماران زن جوان مبتلا به سرطان در نظر گرفته شوند.

علاوه بر راهکارهای ذکر شده در بالا، ممکن است گاهی حفظ باروری نیازمند تعدیل و تغییر برخی روش‌های درمانی سرطان نیز باشد. بنابراین، بنابر شرایط، جهت باروری در آینده و حفظ باروری باید قبل از شروع درمان انواع راهکارها، مورد توجه قرار گیرند. اگرچه مراقبت‌ها جهت حفظ باروری در زنان و مردان با پتانسیل باروری، می‌تواند به دلایل مختلفی به چالش کشیده شود. برای

## بحث

با وجود افزایش ابتلاء به انواع سرطان‌ها در جهان، استفاده از راهکارهای جدید و درمان‌های ترکیبی باعث درمان‌های موفق سرطان‌ها شده است (۶، ۵۶). در افراد دارای پتانسیل باروری، یکی از اثرات جانبی درمان‌های رایج سرطان، ناباروری است که منجر به پریشانی روانی جدی و تأثیر منفی بر کیفیت زندگی این افراد می‌شود. از آنجا که تعداد بیماران در سن باروری که نیازمند به درمان سرطان هستند در حال افزایش است، این موضوع چالش بزرگی است (۹). حفظ باروری به موازات بهبود در درمان سرطان، ارمغانی با ارزش در پزشکی هستند. از جمله روش‌هایی که برای حفظ باروری، قبل از درمان سرطان وجود دارد؛ به‌طور خاص شامل انجماد اسپرم در

مثال، گاهی در بیماران زن، تصمیم‌گیری در مورد حفظ توان باروری قبل از درمان، اغلب تصمیم دشواری است. با توجه به اینکه تأثیر روانی منفی ناباروری مربوط به سرطان در حال حاضر به خوبی پذیرفته شده است، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در اغلب موارد، این مراقبت را می‌توان با درجه بالایی از موفقیت و سطح بالایی از رضایت به بیماران عرضه کرد (۵۸). هرچند تاکنون اقدامات محدودی برای یافتن چگونگی بهبود مدیریت بالینی در زمینه مسائل باروری در زمان درمان سرطان انجام شده است، ولی آگاهی دادن به افراد دارای پتانسیل باروری، ناباروری ناشی از درمان سرطان، اقدامی است که امروزه بیشتر به آن توجه می‌شود. بسیاری از انکولوژیست‌ها در مورد احتمال ناباروری مربوط به درمان، بیماران را آگاه نمی‌کنند. از این رو، با توجه به عدم آگاهی و دانش خاص، بسیاری از بیماران دوره درمان را با موفقیت طی می‌کنند، ولی از طرفی، باروری خود را نیز از دست می‌دهند. گزارشات متعددی از موارد آرواسپرمی و آمنوره در بیماران نجات یافته از سرطان وجود دارد (۳۰، ۵۹). با توجه به اینکه اطلاعات موجود در مورد تأثیر بیولوژیکی داروها بر باروری ناکافی و گاه متنوع هستند، لازم است بررسی‌های بالینی برای ارزیابی دقیق کارکرد غدد جنسی و قدرت باروری انجام شود و از طرف دیگر، از پارامترهای جایگزین و جبرانی استفاده شود. از ساده‌ترین روش‌های ارزیابی دقیق عملکرد غدد جنسی و قدرت باروری در زنان، در نظر گرفتن سطوح GnRH و تعداد فولیکول انترال و در مردان شامل بررسی هورمونی و تجزیه و تحلیل مایع منی است (۱۴، ۴۲). این بررسی‌ها باعث شناخت اثرات درمان‌های رایج سرطان در باروری می‌شوند. به‌طور کلی، با درک و شناخت مکانیسم‌های درمان‌های متداول پیشنهاد می‌شود با شناسایی موارد جدید سرطان، برای فرد مبتلا

برنامه درمانی و محافظتی منظم و همه‌جانبه‌ای در نظر گرفته شود. اگر درمان‌های رایج برای سرطان در یک فرد، آینده باروری وی را در معرض خطر قرار می‌دهد، لازم است در تیم درمانی وی جوانب متفاوت درمان و حفظ باروری در نظر گرفته شود و چنانچه با در نظر گرفتن شرایط، حفظ باروری فرد ضروری باشد، اقدامات مرتبط با سرعت و دقت کافی انجام شود.

با توجه به اینکه تاکنون استناداتی در زمینه حفظ باروری در بیماران جوان مبتلا به سرطان در ایران منتشر نشده است، امید است با ارائه مقاله حاضر، متخصصان مربوطه گام‌های اولیه در جهت حفظ باروری جوانان مبتلا به سرطان را بردارند تا امید به زندگی در این بیماران تقویت شود.

### نتیجه‌گیری

امروزه، با پیشرفت درمان‌ها در سرطان و افزایش امید به زندگی در مبتلایان به سرطان، چالش جدید پزشکی برای این بیماران، حفظ باروری بعد از درمان است. راهکارهای متعددی جهت مقابله با خطرات درمان سرطان بر باروری فرد بسته به نوع سرطان، نوع اقدام درمانی و ویژگی‌های فرد از نظر سن و توان باروری وجود دارد. روش‌های جدیدی جهت حفظ باروری در دسترس و یا در حال پیشرفت هستند. بنابراین، لازم است قبل از درمان سرطان‌ها، به بیماران آگاهی و مشاوره لازم بیماران داده شود و با توجه به شرایط موجود، بهترین اقدام درمانی و حفظ باروری برای بیمار پیشنهاد شود.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری پرسنل مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فرهنگیان، تشکر و قدردانی می‌شود.

### منابع

1. Ghasemi S, Mozdarani H, Soleimani M. The effect of miR-372 on genome instability in MKN-45 cell line. J Isfahan Med Sch 2015; 32(311):2035-47.
2. Ghasemi S, Mozdarani H, Soleimani M. The effect of miR-372 on cell proliferation in MKN-45 cell line. Bull Env Pharmacol Life Sci 2014; 3:92-6.



3. Karimi A, Moradi Z, Sayehmiri K, Delpisheh A, Sayehmiri F. Investigation of 1 to 10-year survival of breast cancer in Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(22):17-25. (Persian).
4. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol* 2009; 20(3):556-63.
5. Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15-to 29-year-olds by primary site. *Oncologist* 2006; 11(6):590-601.
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
7. Rad M, Torkmannejad Sabzevari M. Association between domestic violence against women with pre-invasive and invasive cervical lesions: a review study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(176):1-10. (Persian).
8. Ghasemi S, Lorigooini Z. A review of significant molecular mechanisms of flavonoids in prevention of prostate cancer. *J Chem Pharm Sci* 2016; 9(4):3388-94.
9. Shnorhavorian M, Harlan LC, Smith AW, Keegan TH, Lynch CF, Prasad PK, et al. Fertility preservation knowledge, counseling, and actions among adolescent and young adult patients with cancer: a population-based study. *Cancer* 2015; 121(19):3499-506.
10. Rezaei Ardani A, Farid Hoseini F, Borhani Moghani M, Seyfi H. Cognitive behavioral stress management effects on quality of life and negative emotions in women with breast cancer. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(154):8-18. (Persian).
11. Bastings L, Baysal A, Beerendonk CC, IntHout J, Traas MA, Verhaak CM, et al. Deciding about fertility preservation after specialist counselling. *Hum Reprod* 2014; 29(8):1721-9.
12. Gwede CK, Vadaparampil ST, Hoffe S, Quinn GP. The role of radiation oncologists and discussion of fertility preservation in young cancer patients. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2(4):242-7.
13. Hansen PV, Hansen SW. Gonadal function in men with testicular germ cell cancer: the influence of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 1992; 23(1):153-6.
14. Coccia PF, Altman J, Bhatia S, Borinstein SC, Flynn J, George S, et al. Adolescent and young adult oncology. *J Natl Compr Cancer Network* 2012; 10(9):1112-50.
15. Botchan A, Karpol S, Lehavi O, Paz G, Kleiman SE, Yogev L, et al. Preservation of sperm of cancer patients: extent of use and pregnancy outcome in a tertiary infertility center. *Asian J Androl* 2013; 15(3):382-6.
16. Meseguer M, Molina N, Garc-a-Velasco JA, Remoh J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril* 2006; 85(3):640-5.
17. Meistrich ML. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(2):261-6.
18. Tsatsoulis A, Shalet SM, Morris ID, de Kretser DM. Immunoactive inhabit as a marker of Sertoli cell function following cytotoxic damage to the human testis. *Horm Res* 1990; 34(5-6):254-9.
19. Langenstroer P, Rosen MA, Griebing TL, Thrasher JB. Ejaculatory function in stage T1 nonseminomatous germ cell tumors: retroperitoneal lymph node dissection versus surveillance-- a decision analysis. *J Urol* 2002; 168(4):1396-401.
20. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lorteta-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.
21. Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR. A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 115(3):504-9.
22. Chhabra S, Kutchi I. Fertility preservation in gynecological cancers. *Clin Med Insights Reprod Health* 2013; 7:49-59.
23. Dudani S, Gupta A. Fertility preservation in young patients with cancer. *J Midlife Health* 2014; 5(4):165-7.
24. Ghafoori F, Sabzeh Noughabi Z, Sarafraz N, Pourreza A. Sexual outcomes in women with cervical cancer: a review article. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(28):22-7. (Persian).
25. Meirrow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(4):727-39.
26. Meirrow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6):535-43.
27. Levine J. Gonadotoxicity of cancer therapies in pediatric and reproductive-age females. *Oncofertil Med Pract* 2012; 7:3-14.
28. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet* 2014; 384(9950):1311-9.
29. Akhlaghi F, Zakeri Hamidi M, Khakbazan Z. Hormone therapy after menopause: advantages and disadvantages. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(159):18-25. (Persian).
30. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2917-31.
31. Wallace WH, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Childhood* 2003; 88(6):493-6.
32. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(9):902-11.
33. Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 100(5):1203-9.

34. Adank MC, van Dorp W, Smit M, van Casteren NJ, Laven JS, Pieters R, et al. Electroejaculation as a method of fertility preservation in boys diagnosed with cancer: a single-center experience and review of the literature. *Fertil Steril* 2014; 102(1):199-205.e1.
35. Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, Meissner A, van der Weide N, Mochtar MH, et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2016; 31(9):1934-41.
36. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod* 2002; 17(12):3157-61.
37. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WH. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(7):556-67.
38. Linkeviciute A, Boniolo G, Chiavari L, Peccatori FA. Fertility preservation in cancer patients: the global framework. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(8):1019-27.
39. Kubota H, Brinster RL. Culture of rodent spermatogonial stem cells, male germline stem cells of the postnatal animal. *Methods Cell Biol* 2008; 86:59-84.
40. Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Reprod Biomed Online* 2010; 20(5):634-8.
41. Chen H, Lv JQ, Ge HS, Wu XM, Xi HT, Chi HH, et al. Live birth following vitrification of in vitro matured oocytes derived from sibling smaller follicles at follicle selection phase in the context of in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(9):624-6.
42. Xu M, Pavone ME, Woodruff T. Fruitful progress to fertility: preserving oocytes from chemodestruction. *Nat Med* 2011; 17(12):1562-3.
43. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, Van Den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010; 21(10):2052-60.
44. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91(3):694-7.
45. Kim JH, Kim SK, Lee HJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, et al. Efficacy of random-start controlled ovarian stimulation in cancer patients. *J Korean Med Sci* 2015; 30(3):290-5.
46. Chung K, Donnez J, Ginsburg E, Meirou D. Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 99(6):1534-42.
47. Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P. Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 103:10-21.
48. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015; 30(3):608-15.
49. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev* 2015; 36(1):1-24.
50. Kim SY, Kim SK, Lee JR, Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. *J Gynecol Oncol* 2015; 27(2):e22.
51. Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update* 2009; 20(5):759-74.
52. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012; 18(3):413-21.
53. Alizadeh A, Ghasemi S. Importance of analyzing the genomic instability in stem cell-based therapies. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(383):572-9.
54. Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, Aramaki S, Saitou M. Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell* 2011; 146(4):519-32.
55. Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, Shimamoto S, Ohta H, Saitou M. Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. *Science* 2012; 338(6109):971-5.
56. Ghasemi S, Lorigooini Z, Wibowo J, Amini-Khoei H. Tricin isolated from *Allium atroviolaceum* potentiated the effect of docetaxel on PC3 cell proliferation: role of miR-21. *Nat Prod Res* 2018; 15:1-4.
57. Demirci B, Lornage J, Salle B, Frappart L, Franck M, Guerin JF. Follicular viability and morphology of sheep ovaries after exposure to cryoprotectant and cryopreservation with different freezing protocols. *Fertil Steril* 2001; 75(4):754-62.
58. Abrams AN, Hazen EP, Penson RT. Psychosocial issues in adolescents with cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(7):622-30.
59. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(3):788-93.

