

Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése

II. Lehetőségek az alkalmazott kezelések mellett az egyes daganattípusokban

Vesztergom Dóra dr.^{1, 6, 7} ■ Székely Borbála dr.³ ■ Hegyi Barbara dr.³
Masszi András dr.⁴ ■ Pintér Tamás dr.³ ■ Csákó Bence dr.²
Kenessey István dr.^{5, 8} ■ Rubovszky Gábor dr.³ ■ Novák Zoltán dr.²

¹Országos Kórházi Főigazgatóság, Humánreprodukciós Igazgatóság, Budapest

²Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

³Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

⁴Országos Onkológiai Intézet, Gyógyszerterápiás Központ, Hematológia és Lymphoma Osztály,
„Kemoterápia A”, Budapest

⁵Országos Onkológiai Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ, Budapest

⁶Szegedi Tudományegyetem, Szentgyörgyi Albert Orvostudományi Kar,
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged

⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Asszisztált Reprodukciós Centrum, Budapest

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Patológiai Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

Magyarországon az elmúlt években évente átlagosan 2066 fertilis korú, 40 év alatti nőnél diagnosztizáltak rosszindulatú daganatos megbetegedést a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint. Az érintett páciensek körülbelül kétharmada olyan gonadotoxikus kezelésben részesül, mely nagy valószínűséggel csökkenti a termékenységet és a későbbi sikeres gyermekvállalás esélyét. Hazánkban jelenleg nincs termékenységmegőrzési témájú szakmai ajánlás, pedig fontos lenne a pácienseket egységes irányelvek mentén tájékoztatni a termékenység megőrzését célzó lehetőségekről. Előző tanulmányunkban az onkoterápiás eljárások gonadotoxikus hatásáról és a jelenleg elérhető fertilitásprezervációs eljárásokról írtunk. Jelen összefoglaló dolgozatunkban az egyes daganatos betegségcsoportok esetén alkalmazott terápiák mellett szóba jöhető fertilitásprezervációs módszereket tekintjük át. A sikeres onkofertilitási program kulcsa az onkológusok és a fertilitásprezervációval foglalkozó reprodukív szakemberek közötti szoros együttműködés. Előző és jelen összefoglaló tanulmányunk alapul szolgálhat egy hazai protokoll kidolgozásának, hogy a fiatal daganatos páciensek nagyobb arányban jussanak hozzá a termékenységmegőrző kezelésekhez, és javuljon az életminőségük. Orv Hetil. 2023; 164(29): 1134–1145.

Kulcsszavak: fertilitásprezerváció, gonadotoxicitás, termékenységmegőrzés, kemoterápia, sugárterápia, petefészek-transzpozíció, petesejt-fagyasztás, petefészekszövet-fagyasztás

Fertility preservation in female cancer patients

II. Possibilities beside current treatments in different types of cancer

In Hungary, an average of 2066 women under the age of 40 are diagnosed with cancer each year according to data from the National Cancer Registry. Approximately two-thirds of these patients require gonadotoxic treatment for their disease, which could potentially reduce their chances of future conception and childbirth. Currently, there are no professional guidelines on fertility preservation in Hungary, however, it is important to inform patients about their options. In our previous paper, we presented the gonadotoxic effects of oncotherapies and the currently available fertility preservation techniques. This second paper provides current treatment methods and recommends fertility preservation techniques in different cancer types. The success of an oncofertility program relies heavily on the effective communication and collaboration between oncologists and reproductive specialists involved in fertility preservation. This paper may be the first step in elaborating a guideline towards improving access to oncofertility services and ultimately improving the quality of life for young cancer survivors in Hungary.

Keywords: fertility preservation, gonatotoxicity, chemotherapy, radiotherapy, ovarian transposition, egg freezing, ovarian tissue freezing

Vesztergom D, Székely B, Hegyi B, Masszi A, Pintér T, Csákó B, Kenessey I, Rubovszky G, Novák Z. [Fertility preservation in female cancer patients. II. Possibilities beside current treatments in different types of cancer]. *Orv Hetil.* 2023; 164(29): 1134–1145.

(Beérkezett: 2023. április 4.; elfogadva: 2023. április 24.)

Rövidítések

5-FU = 5-fluorouracil; ABVD = doxorubicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin; AMH = anti-Müller-hormon; BRCA = (breast cancer gene) emlőrákra hajlamosító gén; ESMO = (European Society for Medical Oncology) Európai Orvosi Onkológiai Társaság; FIGO = (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség; FOLFOX = folinsav, 5-fluorouracil, oxaliplatin; FSH = folliculusstimuláló hormon; HER2 = (human epidermal growth factor receptor 2) humán epidermális növekedési faktor receptor-2; HSIL = (high-grade intraepithelial lesion) nagy fokú laphám intraepithelialis laesio; IARC = (International Agency for Research on Cancer) Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség; MR = mágneses rezonancia; R-B = rituximab, bendamusztiin; R-CHOP = rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon; R-CVP = rituximab, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon; XELOX = oxaliplatin, kapecitabin

Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2015 és 2019 között évente átlagosan 2066 fertilis korú, 40 év alatti nőnél diagnosztizáltak rosszindulatú daganatos megbetegedést. Azon megbetegedések aránya, amelyek kezelése gonadotoxikus a petefészkekre, esetleg sugárterápiát igényelnek, és nagy valószínűséggel csökkentik a későbbi sikeres fogamzás és kihordott terhesség esélyeit, az összes daganatos megbetegedés mintegy kétharmada, azaz kb. 1400 fertilis korú női páciens érint évente [1].

Előző tanulmányunkban az onkoterápiás eljárások gonadotoxikus hatásáról és a jelenleg elérhető fertilitásprezervációs eljárásokról írtunk. Jelen összefoglaló munkánkban részletesen kitérünk az egyes daganatos betegségcsoportok esetén szóba jöhető fertilitásprezervációs eljárásokra az alkalmazott terápiák mellett.

Emlőrák

A Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC) populációalapú mérései alapján globálisan az összes, daganatos betegséggel diagnosztizált, 40 évnél fiatalabb női páciens 30%-a emlőrákkal érintett [2]. A Nemzeti Rákregiszter adatai némiképp kisebb arányt mutatnak, évente kb. 450 fertilis korú, 40 év alatti nőnél diagnosztizálnak rosszindulatú emlődaganatot (kb. 22%), mely az esetek többségében (90–95%-ban) korai stádiumú, azaz nincs kimutatható távoli áttét a diagnózis pillanatában – ez a

tényező alapvető fontosságú a beteg prognózisa és ajánlott terápia szempontjából [3].

Ismert, hogy a fiatal emlőtumoros betegeket nagyon foglalkoztatja a fertilitásprezerváció kérdése, mintegy 50%-uk van olyan élethelyzetben, hogy szeretne még gyermeket vállalni az onkológiai kezeléseket követően [4]. Ezzel szemben a valóságban az átlagpopulációnál kb. 60%-kal kisebb az esélyük arra, hogy ez valóban meg is történjen [5]. A fenti arány javításához javasolt a páciensnek az első vizit alkalmával felajánlani a fertilitásprezervációs specialistaival való találkozás lehetőségét, így az esetek többségében még rendelkezésre áll a petesejt- vagy embriófagyasztáshoz szükséges 2 hét, mely idő alatt a statusrögzítő képalkotó és egyéb, a kezelés megkezdéséhez fontos vizsgálatok is elvégezhetők.

A European Society of Medical Oncology (ESMO) fertilitásprezervációs ajánlása a kezeléssel kapcsolatos amenorrhoea valószínűsége alapján osztályozza a kemoterápiás protokollokat [6]. Ez alapján sorolja ezeket nagy (80% feletti), közepes (20–80%), kis (20% alatti) és ismeretlen kockázatú csoportba. Az emlőrák kemoterápiás kezelése során neoadjuváns indikációban jellemzően antiraciklin + ciklofoszfamid, majd taxánapú kezelés használatos, melyet tripla negatív tumorokban az aktuális irányelvek alapján karboplatinval és immunellenőrzőpont-gátlóval egészítenek ki. HER2-pozitív-betegség esetén a citosztatikumok mellett célzott terápiák alkalmazhatók. Adjuváns esetben ugyanígy a citosztatikus vagy célzott terápiák, illetve az immunterápia folytatása a gyakorlat.

A kemoterápiás hatóanyagok közül a leginkább az alkilálószerkezetek – mint például a ciklofoszfamid – hordoznak jelentős gonadotoxikus rizikót; az emlőrákban ugyancsak gyakran használt antiraciklin közepes kockázatot jelent, míg a célzott terápiák és az immunellenőrzőpont-gátlók hatása még nem tisztázott teljeskörűen (1. táblázat).

Az immunterápia és a HER2 célzott kezelések fertilitásra gyakorolt hatásáról kevés adat áll rendelkezésre, ezek alapján nincs gonadotoxikus hatásuk. A hormonreceptor-pozitív emlőtumorok esetén az alkalmazott endokrin terápiának nincs irreverzibilis hatása a fertilitásra, de a kezelés alatt a termékenység gátolt, és a többéves alkalmazás során természetesen csökken a páciensek fertilitása.

1. táblázat | A kemoterápiás kezelésekkel kapcsolatos amenorrhoea. Irodalmi adatok összegzése [1]

Kezeléssel kapcsolatos amenorrhoea	A kezelés fajtája/protokoll	Megjegyzés
Nagy kockázat (>80%)	Vérképző őssejtek transzplantációja (különösen alkilálószer-alapú myeloablatív kondicionálás ciklofoszfamiddal, buszulfánnal, melfalánnal vagy teljes test-besugárzással)	
	Külső sugárterápia >6 Gy a petefészkeket is tartalmazó területen	
	6 ciklus CMF, CEF, CAF vagy TAC ≥40 éves nőknél	A kezelés után az AMH-szint jelentős csökkenése. Korai menopausa
	6–8 ciklus eszkalált BEACOPP ≥30 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelés után
Közepes kockázat (20–80%)	6 ciklus CMF, CEF, CAF vagy TAC 30–39 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelés után. Korai menopausa
	4 ciklus AC ≥40 éves nőknél	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelés után
	4 ciklus AC/EC → taxán	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelés után
	4 ciklus dd (F)EC → dd taxán	
	6–8 ciklus eszkalált BEACOPP <30 éves nőknél	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelés után
	6 ciklus CHOP ≥35 éves nőknél	Korai menopausa
	6 ciklus DA-EPOCH ≥35 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelés után
	FOLFOX ≥40 éves nőknél	
Kis kockázat (<20%)	6 ciklus CMF, CEF, CAF vagy TAC <30 éves nőknél	A kezelés után az AMH-szintek jelentős csökkenése. Korai menopausa
	4 ciklus AC <40 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelés után
	2 ciklus eszkalált BEACOPP	Jelentős AMH-szint-csökkenés a kezelés után
	ABVD	Az AMH-szintek jelentéktelen csökkenése a kezelés után
	6 ciklus CHOP <35 éves nőknél	Korai menopausa
	6 ciklus DA-EPOCH <35 éves nőknél	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelés után
	Akut myeloid leukaemia terápia (antraciklin/citarabin)	Az AMH-szintek jelentéktelen csökkenése a kezelés után
	Akut lymphoid leukaemia terápia (több hatóanyagú)	Az AMH-szintek jelentéktelen csökkenése a kezelés után
	Több hatóanyagú kemoterápia osteosarcoma kezelésére (doxorubicin, ciszplatin, metotrexát, ifoszfamid) <35 éves nőknél	
	Több hatóanyagú kemoterápia Ewing-sarcoma esetén (doxorubicin, vinkrisztin, daktinomycin, ciklofoszfamid, ifoszfamid, etopozid) <35 éves nőknél	
	FOLFOX ≤40 éves nőknél	
	Antimetabolitok és <i>Vinca</i> -alkaloidok	
	BEP vagy EP <30 éves nőknél	
	Radioaktív jód (I-131)	Az AMH-szint csökkenése a kezelés után
	Bevacizumab	
Ismeretlen kockázat	Platina- és taxánapú kemoterápia	
	A legtöbb célzott terápia (beleértve a monoklonális antitesteket és a kismolekulákat)	
	Immunterápia	

ABVD = doxorubicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin; AC = doxorubicin, ciklofoszfamid; AMH = anti-Müller-hormon; BEACOPP = bleomicin, etopozid, doxorubicin, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon, prokarbazin; BEP = bleomicin, etopozid, ciszplatin; CAF = ciklofoszfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil; CEF = ciklofoszfamid, epirubicin, 5-fluorouracil; CHOP = ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon; CMF = ciklofoszfamid, metotrexát, 5-fluorouracil; DA-EPOCH = dózisfüggő etopozid, prednizolon, vinkrisztin, ciklofoszfamid, doxorubicin; dd = dózisűrű; EC = epirubicin, ciklofoszfamid; EP = etopozid, ciszplatin; F = fluorouracil; FOLFOX = folinsav, 5-fluorouracil, oxaliplatin; Gy = gray; TAC = docetaxel, doxorubicin, ciklofoszfamid

A fertilitásprezerváció egyik kockázata lehet az aktív onkológiai kezelés megkezdésének időben való késése, mely akár az alapbetegség progressziójához vezethet. A petesejt- és az embriófagyasztás esetén számolni kell a stimulációhoz szükséges idővel, mely 'random start' indítással kb. 2 hét [7] (1. ábra). A petefészekszövet fagyasztása esetén az onkológiai kezelés szinte rögtön megkezdhető [8].

Az ESMO fertilitásprezervációs algoritmus [6] az onkoterápia előtt rendelkezésre álló idő alapján osztályozza a rendelkezésre álló fertilitásprezervációs eljárásokat (1. ábra) [1, 6].

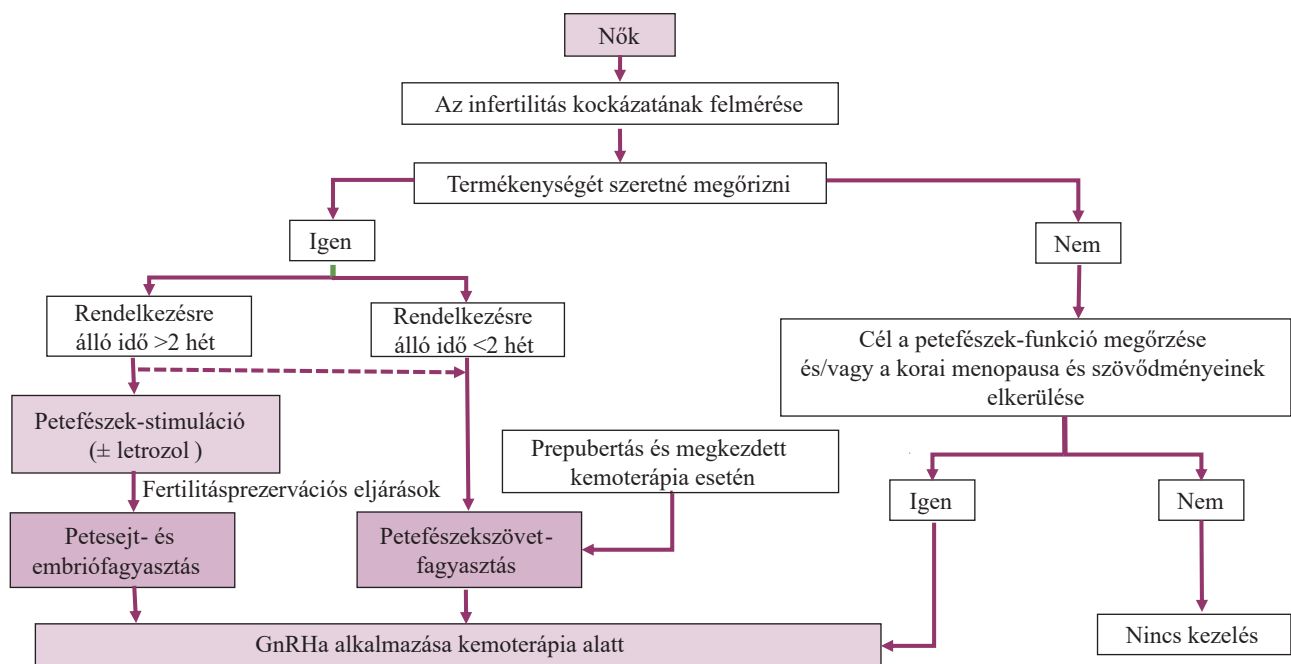
A petesejt- és petefészekszövet-fagyasztás kombinációja a korai petefészek-kimerülés nagy kockázata esetén két és fél hét alatt elvégezhető. Ebben az esetben a petefészek stimulációja 1-2 nappal a petefészekkéreg eltávolítását követően indul el [9]. Korai emlőrákban az esetek többségében rendelkezésre áll ez a két hét, ennek ellenére az onkológiai kezelés késlekedése a fő indok, mely miatt maguk a páciensek is kisebb arányban választják a krioprezervációt [10].

Másik kockázati tényező a petefészek daganatos érintettsége. Wolff és mtsa vizsgálatában az I–III-as stádiumú emlőrákban a remisszóban lévő pácienseknél fagyasztott petefészekszövet autotranszplantációját követően malignus daganatsejtek transzplantációja nem fordult elő [11]. A BRCA-mutáció nagyobb kockázatot jelent petefészekszövet-transzplantáció esetén, hiszen a petefészekszövet visszaültetése későbbi ovariumtumor kialakulására hajlamosíthat [12].

További kockázati tényező az embrió- vagy petesejtfagyasztáshoz szükséges stimuláció mellett kialakuló nagy ösztrogén-szérumkoncentráció, mely különösen ösztrogénreceptor-pozitív tumorok esetében lényeges. A stimuláció során aromatázinhibitorok egyidejű alkalmazásával, például letrozollal 50%-kal csökkenthető a vér ösztrogénszintje, ami kifejezetten ajánlott és rutinszerűen alkalmazott a hormonreceptor-pozitív betegcsoportban [13]. Használata biztonságos, irodalmi adatok alapján nem csökkenti a sikeres stimulációk számát, illetve a születendő gyermekeknél sem találtak veleszületett rendellenességet [14]. Bár sok kétely övezi a kérdést, egyre több irodalmi adat szól amellett, hogy a petefészek stimulációja nincs káros befolyással az emlőtumoros betegek túlélésére [5, 15].

Az emlődaganat prognózisa szempontjából nincs negatív hatása a szükséges kezelés után és követés mellett megfogant és kihordott terhességnek, sőt a gyermeket nem vállaló emlődaganatos páciensekhez viszonyítva jobb túlélési eredményekkel is számolhatunk [5].

Összességében a fenti eredmények alapján a megfelelő kezelés és követés mellett az anamnézisben szereplő emlőrák nem ellenjavallja egy későbbi várandósság vállalását. Az NCT02308085. azonosító számú POSITIVE prospektív vizsgálat hosszabb követési eredményei sokat meg fognak válaszolni a még fennálló kérdésekből, de a 2014-ben indított vizsgálat már eddig rendelkezésre álló, rövid távú eredményei is biztatóak. Összességében 518 fertilis korú, emlőrákkal érintett páciens vizsgáltak, akiknél 2 évre felfüggesztették az endokrin terápiát a



1. ábra A női termékenységmegőrző eljárások folyamatábrája (ESMO, 2020) [1, 6]

ESMO = Európai Orvosi Onkológiai Társaság; GnRHa = a gonadotropinfelszabadító hormon analógja

várandósság reményében. A medián 41 hónapos követés során 44 résztvevőnél jelentkezett recidíva, melynek aránya nem nőtt a kontrollcsoporthoz képest (8,9% vs. 9,2%). A páciensek 63,8%-ánál történt élve születés, összességében 365 gyermek jött a világra [16].

Hematológiai betegségek

Számos hematológiai betegség incidenciája nő az életkorral, a legtöbb entitás medián életkora a hatvanas évekre tehető. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint a fertilitás szempontjából érintett 16–40 éves korosztályban az összes hematológiai betegség hazánkban évente 150-re tehető. A fertilitás szempontjából érintett 16–40 éves korosztályra jellemző, hogy bizonyos hematológiai betegségek gyakrabban fordulnak elő a körükben.

A betegség incidenciáját az Egyesült Államokban az adolescens és fiatal felnőtt korcsoportban 2,9–4,3 eset/100 000 főre teszik [17]. Magyarországon a fertilis korú nők esetén 60 új esetet regisztrálnak. Az akut lymphoid leukaemia incidenciája az amerikai fiatal felnőtt populációban 0,6–1,8/100 000, az akut myeloid leukaemiáé 0,9–1,3/100 000, az összes non-Hodgkin-lymphomáé 1,8–7,2/100 000. A Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján a fertilis korú nők esetén az éves jelentett új esetszám a fenti entitásokban rendre mintegy 10–15, 20–30, 40–50.

Alacsony incidenciájuk miatt a ritka hematológiai diagnózisok közé tartoznak, de mégis a fiatalkorra jellemző diagnózisok a primer mediastinalis B-sejtes lymphoma, a Burkitt-lymphoma vagy az anaplasticus nagysejtes lymphoma, illetve a lymphoblastos lymphoma. A betegség sajátossága és a terápiás eszközök miatt azonban ezek az esetek mind értékelendők a fertilitásprezerváció szempontjából.

A 16–39 éves korcsoport kezelése az ellátás helye szerint két részre tagolódik, míg a 16 évesek ellátása a gyermekgyógyászati centrumokban kezdődik, majd 18 év felett a felnőtt hematológiai osztályokon folytatódik.

A hematológiai betegségek közül a lymphoproliferatív betegségeket klinikai lefolyásuk alapján agresszív és indolens csoportra oszthatjuk. Az indolens betegségeknél a kezelést nem kell a diagnóziskor elkezdni, hanem akkor, amikor az adott betegségre megállapított kezelési kritériumok teljesülnek. Ezzel szemben agresszív betegségeknél a kezelésnek a diagnóziskor minél hamarabb el kell indulnia, mivel egyrészt a betegség progressziójának üteme gyors, másrészt a kezeléstől teljes gyógyulás várható. A myeloproliferatív betegségekre is alkalmazhatók hasonló megfontolások. A kezelés elkezdésének idejét, sürgősségét minden diagnózis esetén befolyásolja a lokalizáció, a fájdalom, a kompressziós tünetek, a paraneoplasiaszindrómák, esetleg társbetegségek, infekció jelenléte. Tehát egyéni mérlegelés szükséges, hogy mikor mennyi halasztás engedhető meg a kezelés elkezdése előtt. Mindez alapvető fontosságú annak megítélésében is, hogy az esetleges petesejt-prezervációs eljárások el-

végzésére mennyi idő áll rendelkezésre. Indolens betegségeknél, tünetszegény esetekben van lehetőség a kezelés halasztására, ám agresszív, gyorsan proliferáló vagy komoly klinikai lefolyással jelentkező betegségeknél a kezelés elindítása nem vagy csak rövid ideig halasztható.

Többfajta lymphoma esetében kimutatták, hogy már a kezelés előtt csökkent az anti-Müller-hormon (AMH) szérumszintje és az antrális tüszők száma. Feltehetően a betegség szisztémás hatása miatt csökken a fertilitás [18]. A fenti jelenség reverzibilitása, azaz kezelés utáni megszűnése nem ismert, de nyomatékosítja a kezelés előtti kivizsgálás és a fertilitásprezervációs vizsgálatok szükségességét.

A hematológiai betegségeknél alkalmazott terápiában több modalitás is használatos. A hagyományos gyógyszeres terápia alapja a kombinált kemoterápia, amely tovább kombinálódik az immunterápiával, a nagy dóziszú glükokortikoidos kezeléssel és a sugárterápiával. A legtöbb kombináció jellegzetes mellékhatásprofilal bír, amivel szoros összefüggésben várható közép-hosszú távon a gonadotoxicitás is. Fokozott mellékhatást, így gonadotoxicitást jelentenek a közepdózisú kombinációk, a haematopoieticus őssejtek transzplantációja (autológ és allogén), amelyet nagy dóziszú kondicionáló kezelés, esetleg teljes test-besugárzás előz meg, majd fenntartó kezelés is követheti.

A hagyományos kemoterápia széles körben alkalmazható, amelyeknek késői szövődésményei is igen jelentősek: infertilitás, petefészek-elégtelenség, korai menopausa. Az alkalmazott terápia hatása becsülhető erre alkalmas kumulatív dózis-számításokkal. Az egyik példa a Late Effects Study Group (LESG) két eset-kontroll vizsgálata alapján összeállított alkilálószerdózis-pontrendszer [19]. Ennél általánosabban használható a ciklofoszfamid-ekvivalens dózis értéke, amely súlyozottan összegzi számos alkilálószer kumulatív hatását [20]. A képletek használata azonban távolról sem praktikus a klinikai gyakorlatban. Egyrészt számos, gyakran használt alkilálószer nem tartalmaz (például bendamustin vagy a platinaszármazékok), másrészt a klinikumban az esetek többségében néhány, általában fix kombináció használatos. Ezért inkább praktikus törekvés adott standard kombinációk hatásának meghatározása valódi klinikai tapasztalatok alapján (1. táblázat).

Az utóbbi években számos új modalitás jelent meg, antitest-hatóanyag konjugátum, kis molekulájú gátlószerek, illetve az immunterápiás lehetőségek is megváltoztak (bivalens antitestek, kiméra antitestreceptoros T-sejtek). Emellett megváltozott a célmolekuláknak és a megcélzott jelátviteli utaknak a köre is (például a sejtfel-színi markerek mellett ellenőrzőpont-inhibitorok, proteozómagátló szerek stb.). Jelenleg ezeknek a szereknek a gonadotoxicitásáról igen kevés információ áll rendelkezésre. Ezeket a kezeléseket időnként fenntartó kezelés részeként éveken keresztül kaphatják a páciensek. A felmerülő problémák sora magában foglalja többek között

a primer és szekunder hypogonadismust vagy a csökkent libidót [21].

A termékenység megőrzésére használt eljárások szempontjából a legfontosabb a rendelkezésre álló idő mérlegelése, mely az adott betegségtől, annak stádiumától és a kezelés megkezdésének sürgősségétől függ. Jelenleg nincs olyan adat, amely alapján a szükséges hormonkezelések vagy sebészi beavatkozások ellenjavalltak lennének hematológiai alapbetegség mellett. Bizonyos esetekben a gonadok érintettek lehetnek a hematológiai betegség által. Például a diffúz nagy B-sejtes lymphoma érintheti a petefészkeket, ami a petefészekszövet fagyasztását ellenjavallja. Hasonlóképpen, a leukaemiás vérképpel járó betegségekben merül fel, hogy a szövet reimplantációjakor leukaemiás sejtek is visszakerülhetnek a szervezetbe, ami esetleg a relapsus lehetőségével járhat.

A gyógyszeres gonadvédelem tekintetében az eredmények nem egyértelműek, jelenleg az eljárás csak kiegészítő kezelésként ajánlott [22, 23]. A leggyakrabban használt hematológiai protokollok megtalálhatók az 1. táblázatban.

Hodgkin-lymphoma

A Hodgkin-lymphoma progressziója relatíve lassú, így ennél a diagnózisnál a korai stádiumban felfedezett, kis kockázatú betegség esetén elegendő idő áll rendelkezésre a fertilitásprezervációra. A Hodgkin-lymphoma diagnózisa önmagában kezelési indikációt jelent, a kezelés alapja jelenleg a kemoterápiás kombináció, ritkábban irradiáció. Itthon szinte kizárólagosan az ABVD- (doxorubicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin) kombináció használt az első vonalban. Bár ez is tartalmaz alkilálószer, irodalmi adatok alapján ennek a kombinációnak sokkal kedvezőbb a mellékhatásprofilja, mint a régebbi, jelenleg már nem használt kombinációké. Klinikai vizsgálatok alapján a 35 év alatti betegeknél az amenorrhoea és az AMH-szint csökkenése átmeneti, és 1 év után normalizálódhat. 35 év feletti betegeknél a tartós amenorrhoea és a korai menopausa aránya nagyobb, ezért ebben a korcsoportban lehetőség szerint fel kell készülni a fertilitásprezervációra.

Agresszív non-Hodgkin-lymphoma

Az agresszív non-Hodgkin-lymphoma diagnózisa azonnali kezelési indikációt jelent. A kezelés megkezdésére pontos ajánlás nincs, de nagyjából 2-3 héten belül meg kell történnie. A tolerálható késedelem az adott eset klinikai megjelenésén múlik. Az ajánlások szerint az első vonalban használt kezelés immunkemoterápiát jelent; a leggyakrabban használt protokoll az R-CHOP- (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizolon) kombináció, amelyből standard módon 6 ciklust adnak. Ebben ciklofoszfamid alkilálószer található. A fiatal, 35 év alatti pácienseknél az amenorrhoea kockázata kicsi, 35 év felett azonban közepes, tehát gyermekvállalási szándék esetén a fertilitásprezerváció szükséges lehet.

A rendelkezésre álló rövid idő miatt kérdéses lehet a termékenység megőrzését célzó eljárás.

Indolens non-Hodgkin-lymphoma

Az indolens non-Hodgkin-lymphoma diagnózisa nem jelent önmagában kezelési javallatot. Korai stádiumban, egy érintett régió esetében azonban szóba jöhet a sugárterápia. Kettes vagy magasabb Ann Arbor-stádium esetén a kezelés csak bizonyos kritériumok (jelentős tumortömeg, B-tünetek, jelentős splenomegalia, cytopeniák, leukaemiás forma, kompressziós tünetek, hydrothorax vagy ascites jelenléte) esetében jön szóba. A standard kezelés ebben az esetben is immunkemoterápia. A leggyakrabban alkalmazott protokoll az R-B (rituximab, bendamustin), a R-CVP (rituximab, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon) vagy az R-CHOP is, amelyekből általában 6 ciklust kap a beteg. Az R-B protokollról nem áll rendelkezésre gonadotoxicitási adat. Tehát ebben az esetben a fertilitásprezerváció szükségessége inkább mérlegelendő, hiszen egyrészt a betegség lefolyása ezt általában megengedi, másrészt a kezelés jelentette kockázat nem ismert.

Refrakter, relabáló betegségek

Refrakter, relabáló lymphoproliferatív betegségekben közpódózisú kemoterápia használatos, amelyet remisszió esetén autológ csontvelő-transzplantáció, majd esetleg fenntartó kezelés követ, s ez jelentős gonadotoxicitást jelent. A fertilitásprezervációs konzultáció minden esetben javasolt.

Akut leukaemiák

Akut leukaemiákban és azzal ekvivalens betegségekben (lymphoblastos lymphoma, Burkitt-lymphoma) a kemoterápiás protokollok több komponenst tartalmaznak, elhúzódó citotoxikus és gonadotoxikus hatásra lehet számítani. A kezelési tervek is hosszabbak (például akut lymphoid leukaemiában akár 2 év). A kezelést a diagnózist követően mihamarabb el kell kezdeni. A diagnózis felállításakor gyakran már szövődmények is jelen vannak, mint a szepszis, cytopeniák, amelyek miatt a termékenység megőrzésének beillesztése a terápiás programba nehéz. A páciensekre jellemző lehet a thrombocytopenia, amely korlátozhatja az invazív beavatkozásokat. Minde mellett az utóbbi években a terápiában megjelenő célzott terápiás anyagok és antitestek használata is várhatóan bonyolíthatja a helyzetet. Fontos egyeztetni a fertilitásprezervációs szakember és a hematológus között arról, hogy a választott terápiás protokoll esetleg előfázissal indulhat-e (például glükokortikoidkezelés), amely tumortömeg-csökkentéssel stabilizálhatja a beteg állapotát, s így lehetőséget teremt a cytopeniák rendezésére és az esetleges fertilitásprezerváció megszervezésére.

Colorectalis carcinoma

A colorectalis carcinoma a fejlett országokban jelentős népegészségügyi problémát jelent. Világszerte a nők körében a második (16,2/100 000 fő) leggyakoribb daganatos megbetegedés [24]. Magyarországon is a második (10/100 000 fő) helyen áll az incidencia tekintetében. Bár a páciensek többsége 50 év feletti, az elmúlt 25 évben folyamatosan nő a gyakoriság a 40 év alatti korosztályban is [25]. Magyarországon a 2015 és 2019 közötti időszakban 40 évnél fiatalabb nőknél évente átlagosan kb. 26 esetben diagnosztizáltak végbél-, 2 esetben végbélnyílás-, 69 esetben pedig vastagbél-daganatot [1].

A lokális, illetve lokálisan előrehaladott vastagbél-daganatok kezelése elsősorban sebészi, amelyet a szövettani és betegjellemzők alapján végzett kockázatelemzést követően az esetek jelentős részében adjuváns kemoterápia követ. Míg a colondaganatok sebészi reszekciója, illetve az utókezelésként széles körben alkalmazott 5-FU/kapecitabin kezelés nem jár a fertilitás hosszú távú csökkenésével, a peritonealis áthajlás alatti területet érintő műtétek, a sugárkezelés, illetve oxaliplatintartalmú kezelések esetén annak csökkenésével kell számolni [26]. Egy retrospektív vizsgálatban II–III. stádiumú colorectalis carcinomában alkalmazott adjuváns FOLFOX-kezelés esetén a 40 év feletti nők 59%-ában alakult ki amenorrhoea a kezelés alatt, amely az esetek 24%-ában a kezelés befejezését követően 1 évvel is fennállt. 40 éves kor alatt mind a kezelés alatti (31%), mind a permanens (13%) amenorrhoea gyakorisága kisebb volt [27]. Egy másik retrospektív analízisben 40 év alatti, II–III. stádiumú coloncarcinoma miatt adjuváns FOLFOX/XELOX/kapecitabin kezelésben részesülő nőbetegek 4,2%-ában alakult ki permanens amenorrhoea. Ugyanakkor a rectumcarcinoma miatt (neo)adjuváns kemoirradiációban részesült betegek esetén ugyanez az arány 94,1% volt [28]. Ez az adat rámutat a fertilitásprezervációs tanácsadás fontosságára a 40 év alatti, colorectalis carcinoma miatt kezelt betegek esetében, különös tekintettel a lokálisan előrehaladott rectumcarcinoma miatt kismencedei sugárkezelésben is részesülő betegek [9].

Lokálisan előrehaladott anus/canalisanalis planocellularis carcinomában az elsődlegesen választandó terápia a kuratív célzatú radiokemoterápia, a leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás kezelés a mitomicin-5-FU kombináció, amely önmagában alacsony gonadotoxicitással jár [29], azonban a kismencedei sugárkezelés okozta infertilitási kockázat a végbél-daganatokhoz mérhető.

Lokálisan előrehaladott colorectalis carcinomában, illetve anuscarcinomában az elsődlegesen választandó fertilitásprezervációs eljárás a petesejt/embrió fagyasztás, illetve amennyiben erre nincs idő, a petefészekszövet-fagyasztás és -transzplantáció [6]. A sugárkezelés megkezdése előtt az ovariumtranszpozíció ugyancsak csökkentheti az infertilitás kialakulásának valószínűségét [30], de a módszer hosszú távú hatásosságáról és biztonságosságáról adatok nem állnak rendelkezésre [6].

Pajzsmirigydaganatok

Fertilitásprezerváció a differenciált pajzsmirigydaganatok kezelésekor jön szóba. A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a 2014 és 2019 közötti időszakban 4134 nő esetében diagnosztizáltak a pajzsmirigy rosszindulatú daganatát, ebből átlagosan 176 nőbeteg tartozik a 40 év alatti korosztályba [1]. Az Egyesült Államokban végzett epidemiológiai felmérések szerint a pajzsmirigydaganatok 6%-a esik a rosszul differenciált, 2%-a pedig az anaplasticus kategóriába, amelyek rossz prognózisa miatt fertilitásprezervációs tanácsadás nem jön szóba [31].

A differenciált pajzsmirigy-carcinoma elsődleges ellátása műtéti (thyroidectomy, lobectomy), illetve nagy kockázatú és válogatott kis kockázatú betegségeknek a radiojód (I-131)-kezelés mérlegelendő. Egy összefoglaló analízis alapján [32] 1 évvel a radiojód-kezelést követően minden nőbetegnél normalizálódott a menstruációs ciklus és az FSH-szint. Ugyanakkor a petefészekrezerv potenciális csökkenésére utaló adatokat is közöltek, az AMH-szint jelentős csökkenésével és csak részleges normalizálódásával [33, 34]. A menopausa a radiojód-kezelést követően várhatóan korábban jelentkezik (49,5 vs. 51 év) [32], ugyanakkor egy későbbi terhesség valószínűsége nem csökken a kezelést követően [35].

Mindezek alapján a fertilitásprezervációs eljárások rutinszerűen csak azoknál a betegeknél javasoltak, akiknél többszöri radiojód-kezelés indokolt. A pácienseket azonban tájékoztatni kell, hogy a várható termékenységi idő a radiojód-kezelés kapcsán valószínűleg csökken [36].

Nőgyógyászati daganatok

Méhnyakrák

A méhnyakrák világszerte a harmadik leggyakoribb nőgyógyászati daganat, kb. 600 000 új esetet regisztrálnak évente; a 35 és 45 év közötti korcsoportban fordul elő a leggyakrabban. A Rákregiszter adatai alapján Magyarországon a 2015–2019-es időszakban évente átlagosan 153 új esetet regisztráltak 40 éves kor alatt [1].

A méhnyakrák kialakulásának több lépcsőfoka létezik. A HSIL praecancerosus elváltozás terápiaja a méhnyak conisatioja [37]. Tekintettel arra, hogy az invazív méhnyakdaganatok hagyományos műtéti kezelése magában foglalja a méh teljes eltávolítását, a műtéti kezelés módosítása szükséges a termékenység megőrzése érdekében. Korai stádiumú invazív méhnyakrák esetén lehetséges a termékenység megőrzése. Alapvető fontosságú a daganat méretének és a pontos FIGO-stádiumnak a meghatározása, a daganat méretének nagyságával ugyanis nő a recidíva előfordulása. A fentiek okán a megfelelő diagnózis felállításában a szövettani revízió és a kismencedei MR-vizsgálat fontos szerepet játszik [38]. A fertilitás megőrzésének kritériumai a nemzetközi ajánlások alapján a 2. táblázatban találhatók [39–41].

2. táblázat | A fertilitás megőrzésének kritériumai méhnyakrák esetén a nemzetközi ajánlások alapján

- 1) A páciens 40 év alatti, és jogi dokumentumban rögzíti terhességi szándékát
- 2) FIGO IA1–IB2-es stádiumú méhnyakrák
- 3) A szövettani lelet nem kissejtes neuroendokrin tumor vagy 'gastric type' adenocarcinoma
- 4) Laphámcarcinoma vagy 'low-grade' adenocarcinoma szövettani típus
- 5) A tumor mérete kisebb vagy maximum 2 cm
- 6) A tumor mélységi infiltrációja nem nagyobb, mint 10 mm
- 7) Áttét nem igazolható

FIGO = Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség

A FIGO IA1–IA2-es stádium esetén biztonságosnak tűnik a nem radikális műtéti kezelés. Ennek során magas conisatio és cervixabrásió történhet, IA2-es stádiumban esetleg kismencedei sentinel-nyirokcsomó laparoszkópos eltávolításával. FIGO IB1-es stádium esetén a termékenységmegőrző műtét biztonságosnak tűnik, ekkor a tumor 2 cm-nél nem nagyobb. Fontos, hogy legyen alapos kismencedei nyirokcsomó-eltávolítás. A nyirokcsomó-pozitivitás az ajánlások szerint nem teszi lehetővé a fertilitásprezervációs kezelést [39]. Korábbi években radikális trachelectomia volt ajánlott ebben a stádiumban: ez a méhnyak és a körülötte levő paracervicalis szövet radikális eltávolítását jelentette, mely mind hüvelyi, mind abdominalis úton kivitelezhető. Friss irodalmi adatok alapján a nem radikális méhnyak-eltávolítás (szimpla trachelectomia, magas conisatio) is megfelelő onkológiai eredménnyel jár, miközben a későbbi gyermekvállalás szempontjából az eredmények kedvezőbbek [42].

2 cm-nél nagyobb méret esetén a recidíva kockázata megemelkedik, ezért általánosságban elmondható, hogy a termékenységmegőrző kezelés nem javasolt [42]. A legújabb trendek szerint ebben az esetben neoadjuváns kemoterápiát követően megfelelő klinikai válasz esetén csökkentett radikalitású műtét is kivitelezhető, de ez az eljárás még kísérleti állapotban van. Mindazonáltal mindegyik esetben javasolt a petefészek megőrzése.

A fertilitás megőrzésének az eddigi adatok szerint nincs külön onkológiai kockázata. Amennyiben a megfelelő radikalitású beavatkozás történik, és a betegszelekciót a fent részletezett szempontok alapján helyesen végzik, a méhtest és a petefészek megtartása nem eredményez rosszabb onkológiai eredményeket. A termékenységmegőrző eljárásoknak nincs onkológiai kockázata, ez elsősorban a méhnyak radikális csonkolásának következménye. Ennek megfelelően a residualis méhnyak hosszának függvényében megnő a késői vetélések, koraszülések aránya, illetve csökkenhet a termékenység is.

Petefészekrák

A petefészekrák a második leggyakoribb nőgyógyászati daganat a fejlett országokban. Magyarországon a 40 év alatti korosztályban a 2015 és 2019 közötti időszakban

évente átlagosan mintegy 93 esetet diagnosztizáltak [1, 43]. A ritkábban előforduló csírasejtes daganatok (2–3,4% világszerte) döntően 20 év alatt a domináns szövettani kategória, míg 30–40 év között a borderline tumorok gyakoribbak [3, 44].

Borderline petefészek-daganatok. A borderline tumorok előfordulása a 30–40 év közötti korosztályban a leggyakoribb, a primer petefészekdaganatok kb. 14%-át teszi ki [45]. A termékenység megőrzése indokolt minden korai stádium esetén, de megfontolandó előrehaladott stádiumban is. Micropapillaris mintázat vagy invazív implantátum előfordulása esetén a fertilitásprezerváció esetenként mérlegelendő [46, 47]. Borderline tumor esetén az érintett oldalon cystectomy vagy salpingo-oophorectomia javasolt az ellenoldali petefészek és a méh megtartásával, mindemellett a stádiummegállapításhoz szükséges egyéb műtéti lépések is (omentectomy, hasi mosófolyadék levétele, peritonealis mintavételek) szükségesek. Serosus daganat esetén az érintett oldalon a cysta intakt eltávolítása is elégséges, mucinosus esetben az érintett petefészek teljes eltávolítása javasolt. Mindkét esetben megőrzendő a méh és az ellenoldali egészséges petefészek [46, 47].

A jelenleg rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján elmondható, hogy a borderline tumorok termékenységmegőrző ellátása nem rontja a rendkívül nagy gyógyulási arányt, és gyakorlatilag onkológiai kockázat nélkül alkalmazható, ezért a fertilis korú betegcsoportban mindenképpen javasolt a konzervatív sebészeti kezelés [45–47]. A természetes úton történő fogamzás esélye lehetséges, előfordulása azonban kicsi. Az eredményesség növelése érdekében asszisztált reprodukciós centrumban asszisztált reprodukciós eljárások alkalmazása mérlegelendő.

Invazív petefészek-daganatok. Az invazív epithelialis petefészekrák jellemzően a postmenopausában lévő pácienseket érinti, ritkán fordulnak elő fertilis korú pácienseknél. A termékenység megőrzését célzó konzervatív műtét biztonságosan elvégezhető minden IA és IC1-es stádiumú petefészekrákos páciens esetén [48]. A 'high-grade' korai stádiumú daganatoknál azonban a recidíva kockázata nagyobb, ezért ennek esetén nagy tapasztalattal rendelkező centrumban javasolt a páciens ellátása. A petefészeknél továbbterjedő vagy előrehaladott stádiumú petefészekrák esetén a termékenység megőrzése nem jöhet szóba.

Epithelialis petefészekrák esetén az érintett oldalon salpingo-oophorectomia javasolt az ellenoldali, egészségesnek tűnő petefészek és a méh megtartásával [48–50]. A stádiummegállapításhoz természetesen minden esetben szükségesek egyéb műtéti lépések (omentectomy, hasi mosófolyadék vétele, peritonealis mintavételek, regionális nyirokcsomó-eltávolítás). Petefészekrákkal érintett pácienseknél általában nem javasolt a petefészek stimulációja, illetve a petefészekszövet fagyasztása sem [49, 50]. A 'low-grade' IA stádiumú páciensek kivételével elmondható, hogy a konzervatív műtétet követően adju-

váns kemoterápia adása indokolt, mely nem csökkenti a fertilitást [50].

Bár a 'high-grade' szövettani lelet, az előrehaladott állapot növeli a recidíva kockázatát, maga a konzervatív sebészi ellátás nem tűnik negatív prognosztikai faktornak. Kimondható tehát, hogy a korábban definiált korai stádiumú betegségek (FIGO IA, IC1) konzervatív kezelése nem növeli a kiújulás vagy a sikertelen kezelés kockázatát [50].

A *csírasejt-eredetű petefészekdaganatok* a 20 év alatti korosztályban a leggyakrabban előforduló ovarialis tumorkok. A malignus, csírasejt-eredetű petefészekdaganatok esetén a termékenység megőrzésének szerepe jelentős. Ezekben a páciensekben még előrehaladott stádium esetén is lehetséges a petefészek egy részének megőrzése a méh megtartása mellett. Kizárólag nagy tapasztalattal bíró centrumokban javasolt ezen ritka esetek ellátása.

Ivarléc-eredetű malignus petefészekdaganat IA stádiuma esetén a termékenység megőrzése biztonságosnak tűnik, de előrehaladottabb stádium esetén alapos megfontolást igényel [48–50]. A korai stádiumú betegségekben az érintett oldali salpingo-oophorectomia a megfelelő műtéti eljárás. Vitatott, hogy az amúgy épnek imponáló ellenoldali ovariumból minden esetben kell-e mintavétel, egyelőre nagy evidenciájú adat nincs ezzel kapcsolatban [39, 51, 52]. Dysgerminomák esetén fordul elő a leggyakrabban (5–11%) az ellenoldali adnexumon lévő laesio IA-nak tűnő stádiumban, ezért ezekben az esetekben az épnek tűnő petefészek biopsziája indokolt lehet [39, 51, 53, 54]. Kétoldali folyamat esetén a hysterectomy nem ajánlott, petefészek-transzplantációs vagy petesejt-donációs eljárással a terhesség kiviselhető. Csírasejtes daganatokban akár előrehaladott esetekben is lehetséges a termékenység megőrzése, hiszen a centrumban adott hatékony kemoterápia kiváló gyógyulási esélyek [39, 51] mellett a gyakori regresszió miatt a petefészek egy részének és a méhnek a megmentését is lehetővé teheti [53, 54].

Ivarléc-eredetű malignus petefészekdaganatok esetén a nem érintett petefészek konzerválása mellett a méh megőrzéséhez endometrialis mintavétel és/vagy küret-tájsz elvégzése javasolt [53–55].

Méhtestrák

A méhtestrák jelenleg a leggyakoribb nőgyógyászati daganatos betegség, mely nemzetközi irodalmi adatokat is figyelembe véve folytonosan növekvő incidenciát mutat [56, 57]. A Nemzeti Rákgiszter adatai alapján 2014 és 2019 között 40 éven aluli nőknél évente átlagosan 41 esetben fordult elő, mely az összes méhtestrákos eset kevesebb mint 5%-a [1].

Mind az *atípusos endometrium-hyperplasia*, mind az *endometrialis intraepithelialis neoplasia* daganatmegelőző állapotnak minősül, de kb. 20–25%-ban már a diagnózis pillanatában előfordul benne kis területen invazív

3. táblázat | A felsorolt feltételek fennállása esetén az endometriumcarcinoma beteg alkalmas a hormonkezelésre

- 40 év alatti életkor,
- nyilatkozat gyermekvállalási szándékról,
- teljes körű képalkotó kivizsgálás (ultrahangvizsgálat, kismencedei MRI),
- kizárólag epithelialis kiindulású laesiók,
- FIGO IA stádium,
- nincs myometriuminfiltráció,
- szövettani típusok: atípusos endometriumhyperplasia, endometrialis intraepithelialis neoplasia, 'low-grade' adenocarcinoma,
- amennyiben a hormonterápia a páciens kórtörténete és állapota alapján nem ellenjavallt,
- felszínes (1–2 mm mélységű) myometriuminfiltráció esetén alapos konzultációt követően a termékenység megőrzése megkísérélhető, bár ebben a kérdésben a rendelkezésre álló adatok még nem elegendőek,
- teljes körű tájékoztatás arról, hogy a konzervatív eljárás mellett a kiújulás veszélye nagyobb.

FIGO = Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség; MRI = mágnesesrezonancia-képalkotás

endometriumcarcinoma. Ezért a termékenységmegőrző eljárások alkalmazása során óvatosságra van szükség.

Az *endometriumcarcinoma* a szövettani minta vételezésekor kb. 80%-ban korai stádiumban ismerhető fel, ezen esetek többségében a termékenység megőrzése szóba jön. Az endometriumcarcinoma prognózisa kifejezetten kedvező, definitív terápiája azonban a méh és mindkét oldali petefészek teljes eltávolítását jelenti, esetleg a regionális nyirokcsomók vagy a cseplesz kivételével. Konzervatív terápiával, mely hormonterápiát jelent, a műtét elkerülhető. A 3. táblázatban található feltételek fennállása esetén javasolható a hormonkezelés [58].

'High-grade' endometriumcarcinoma vagy jelentős myometriuminfiltráció vagy – amennyiben molekuláris klasszifikáció rendelkezésre áll – p53-mutáns endometrium-adenocarcinomában a konzervatív terápia nem jön szóba. Méhtestsarcomák esetén ugyancsak nem jön szóba a termékenység megőrzése.

Amennyiben a páciens alkalmas a hormonkezelésre, azzal átmenetileg komplett remissziót érhetünk el [58, 59]. A gyógyszeres kezelés maximális időtartama 15 hónap lehet, de a hormonkezelés hatékonyságát 6 hónap kezelés után szükséges vizsgálni. Teljes regresszió hiányában definitív műtéti kezelés javasolt. A kezelés végén két alkalommal végzett endometriumbiopszia javasolt, mindkettőnek teljes regressziót kell igazolnia. A kezelés befejezése után 3–6 havonta hiszteroszkópia ajánlott. Teljes regresszió esetén minél gyorsabb teherbe esés javasolt; a teherbe eséshez szükséges idő csökkentése érdekében felmerül az asszisztált reprodukciós eljárások alkalmazása [60], ideálisan 6–9 hónap sikertelen próbálkozást követően. Sikeres szülést követően definitív műtéti kezelés javasolt a méh eltávolításával.

A legújabb szakirodalmi adatok alapján a hormonterápia előtt elvégzett hiszteroszkópos endometriumreszekcióval növelhető a komplett remisszió aránya, az eljárás

fertilitásra gyakorolt hosszú távú hatásáról azonban még nincs hivatalos állásfoglalás. A konzervatív terápia alatti testsúlycsökkentés kedvező hatással bír, ezért a testsúlycsökkentés fontos terápiás eszköz. A kezelés elkezdése előtt meddőségi szakemberrel történő konzultáció javasolt a várandósság esélyének felmérésére. A kezelést az eljárás alkalmazásában tapasztalt centrumban érdemes végezni és indikálni. Évekig tartó sikertelen gyermekvállalás esetén definitív műtét javasolt a méh eltávolításával. Újabb szakirodalmi adatok szerint, megfelelő tájékoztatást követően, egyes esetekben szóba jöhet a sikeres terhességet követő újabb konzervatív terápia egy második várandósság tervével, ez azonban még kísérleti eljárásnak számít [60].

Konzervatív kezelés esetén a recidíva kockázata 10–30%, mely a definitív terápiához képest jelentősen emelkedett, megfelelő követés mellett azonban a hormonterápia nem rontja a túlélési esélyeket, ezért motivált, gyermekvállalás előtt álló pácienseknek biztonságosan javasolható.

Következtetés

Hazánkban jelenleg nincs termékenységmegőrzési témájú szakmai irányelv [61]. A nemzetközi irányelvek hozzáférhetők, de nem ismertek széles körben. Egy hazai, 2021. évi felmérésből [62] kiderült, hogy nem megfelelően tájékozottak sem az onkológusok, sem pedig a nőgyógyászok a különböző termékenységmegőrzési eljárásokról. A fertilitásprezervációs eljárások olyan klinikai határterületen helyezkednek el, amelynek sem graduális, sem posztgraduális oktatása nincs megoldva. A fentiek okán szükség lenne az onkológusok és a meddőségi szakemberek ún. multidiszciplináris csapatokban történő együttműködésére, illetve közös szakmai protokollok kialakítására. Ezáltal elérhető lenne, hogy a páciensek szakmai szempontból pontosabb információt kapjanak, és nagyobb arányban jussanak hozzá termékenységmegőrző kezeléshez még a daganatellenes kezelés megkezdése előtt [63]. Megfelelő szakmai akarat és egységes irányelvek kialakítása mentén, illetve az eljárások finanszírozásba vételével egységes fertilitásprezervációs hálózatot lehetne kialakítani hazánkban.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. D.: Konceptió, a kézirat megírása. Sz. B., R. G.: A 'termékenység megőrzése emlőrákban' fejezet összeállítása. M. A.: A 'termékenység megőrzése hematológiai betegségekben' fejezet összeállítása. P. T., H. B.: A Colorectalis carcinoma és a Pajzsmirigydaganatok című fejezet összeállítása. Cs. B.: A 'fertilitás megőrzése nőgyógyászati daganatok esetén' fejezet összeállítása. K. I.: A Nemzeti Rákregiszter adatai, revízió. R. G.: A kézirat megírása. N. Z.: A 'fertilitás

megőrzése nőgyógyászati daganatok esetén' fejezet összeállítása, koncepció, revízió, a kézirat megírása, végső jóváhagyása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek a jelen közleménnyel kapcsolatban nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] National Cancer Registry. Title page. [www.stat.nrr.hu] Nemzeti Rákregiszter. Címlap. [www.stat.nrr.hu] Available from: https://stat.nrr.hu/ [accessed: April 3, 2023]. [Hungarian]
- [2] Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1579–1589.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *Cancer J Clin.* 2022; 72: 7–33.
- [4] Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1151–1156.
- [5] Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 3293–3305.
- [6] Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients. *ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol.* 2020; 31: 1664–1678.
- [7] von Wolff M, Capp E, Jauckus J, et al. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 199: 146–149.
- [8] Sükösd Z, Fancsovits P, Gács Z, et al. The pioneering case of ovarian cryopreservation in childhood in Hungary. [A termékenység megőrzése céljából gyermekkorban végzett petefészekszövet-fagyasztás első hazai esete.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 104–109. [Hungarian]
- [9] Rogers JE, Woodard TL, Dasari A, et al. Fertility discussions in young adult stage III colorectal cancer population: a single-center institution experience. *Support Care Cancer* 2021; 29: 7351–7354.
- [10] Blondeaux E, Massarotti C, Fontana V, et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) Study investigating the need for ovarian function and/or fertility preservation strategies in premenopausal women with early breast cancer. *Front Oncol.* 2021; 11: 690320.
- [11] Von Wolff M, Nawroth F. (eds.) Fertility preservation in oncological and non-oncological diseases: a practical guide. Springer Nature, Berlin, 2020.
- [12] Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 945–956. Erratum: *Lancet* 2016; 387: 944.
- [13] Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2424–2429.
- [14] Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS ONE* 2014; 9: e108219.
- [15] Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022; 37: 954–968.

- [16] Perachino M, Poggio F, Arecco L, et al. Update on pregnancy following breast cancer diagnosis and treatment. *Cancer J*. 2022; 28: 176–182.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. Hematologic cancer incidence, survival, and prevalence. September 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/about/data-briefs/no30-hematologic-incidence-surv-prev.htm> [accessed: March 13, 2023].
- [18] Lekovich J, Lobel AL, Stewart JD, et al. Female patients with lymphoma demonstrate diminished ovarian reserve even before initiation of chemotherapy when compared with healthy controls and patients with other malignancies. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33: 657–662.
- [19] Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol*. 1989; 17: 477–484.
- [20] Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 53–67.
- [21] Garutti M, Lambertini M, Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open* 2021; 6: 100276. Erratum: *ESMO Open* 2021; 6: 100291.
- [22] Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, et al. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology* 2007; 12: 141–147.
- [23] Huser M, Smardova L, Janku P, et al. Fertility status of Hodgkin lymphoma patients treated with chemotherapy and adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 32: 1187–1193.
- [24] World Cancer Research Fund International. Colorectal cancer statistics. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics/> [accessed: March 13, 2023].
- [25] Viik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019; 68: 1820–1826.
- [26] Spanos CP, Mamopoulos A, Tsapas A, et al. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 23: 735–743.
- [27] Cercek A, Siegel CL, Capanu M, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women treated with adjuvant FOLFOX for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2013; 12: 163–167.
- [28] Wan J, Gai Y, Li G, et al. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 31–34.
- [29] Hyman JH, Tulandi T. Fertility preservation options after gonadotoxic chemotherapy. *Clin Med Insights Reprod Health* 2013; 7: 61–69.
- [30] Mariani S, Chiloio G, Villa P, et al. Fertility preservation in chemo-radiotherapy for rectal cancer: a combined approach. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019; 19: 77–79.
- [31] Rao SN, Smallridge RC. Anaplastic thyroid cancer: an update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023; 37: 101678.
- [32] Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma – a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41: 925–934.
- [33] Evranos B, Faki S, Polat SB, et al. Effects of radioactive iodine therapy on ovarian reserve: a prospective pilot study. *Thyroid* 2018; 28: 1702–1707.
- [34] Yaish I, Azem F, Gutfeld O, et al. A single radioactive iodine treatment has a deleterious effect on ovarian reserve in women with thyroid cancer: results of a prospective pilot study. *Thyroid* 2018; 28: 522–527.
- [35] Piek MW, Postma EL, van Leeuwen R, et al. The effect of radioactive iodine therapy on ovarian function and fertility in female thyroid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2021; 31: 658–668.
- [36] Navarro P, Rocher S, Miró-Martínez P, et al. Radioactive iodine and female fertility. *Sci Rep*. 2022; 12: 3704.
- [37] Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016; 106: 1195–1211.e5.
- [38] Szatmári E, Máté S, Sipos N, et al. Methods and conditions of fertility preservation in early-stage ovarian tumors. [A fertilitás megtartásának lehetőségei, feltételei és módjai korai petefészekdaganatok esetén.] *Orv Hetil*. 2013; 154: 523–530. [Hungarian]
- [39] National Comprehensive Cancer Network – Home. Available from: <https://www.nccn.org> [accessed: January 30, 2023].
- [40] Shah JS, Jooya ND, Woodard TL, et al. Reproductive counseling and pregnancy outcomes after radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019; 30: e45.
- [41] Johansen G, Lönnfors C, Falconer H, et al. Reproductive and oncologic outcome following robot-assisted laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 141: 160–165.
- [42] Slama J, Runnebaum IB, Scambia G, et al. Analysis of risk factors for recurrence in cervical cancer patients after fertility-sparing treatment: the FERTILITY Sparing Surgery retrospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023; 228: 443.e1–443.e10.
- [43] Hungarian Central Statistical Office. Newly diagnosed malignant neoplasms. [Központi Statisztikai Hivatal. 4.1.1.25. Bejelentett új rosszindulatú daganatos megbetegedések.] Available from: https://www.ksh.hu/stadat_files/egc/hu/egc0025.html [accessed: January 30, 2023]. [Hungarian]
- [44] National Cancer Institute. Cancer stat facts: ovarian cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [accessed: January 30, 2023].
- [45] Trimble EL, Trimble CL. Ovarian tumors of low malignant potential. *Curr Treat Options Oncol*. 2001; 2: 103–108.
- [46] Lesieur B, Kane A, Duvillard P, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204: 438.e1–e7.
- [47] Boran N, Cil AP, Tulunay G, et al. Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2005; 97: 845–851.
- [48] Marpeau O, Schilder J, Zafrani Y, et al. Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 478–483.
- [49] Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, et al. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 41–55.
- [50] Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2017; 130: 71–79.
- [51] Chan JK, Zhang M, Kaleb V, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2005; 96: 204–209.
- [52] Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol*. 2009; 113: 86–90.
- [53] Matsushita H, Watanabe K, Yokoi T, et al. Unexpected ovarian malignancy following laparoscopic excision of adnexal masses. *Hum Reprod*. 2014; 29: 1912–1917.
- [54] Muzii L, Angioli R, Zullo M, et al. The unexpected ovarian malignancy found during operative laparoscopy: incidence, management, and implications for prognosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005; 12: 81–89.
- [55] Peiretti M, Candotti G, Fais ML, et al. Corrigendum to Comparison between laparoscopy and laparotomy in the surgical

- re-staging of granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2020; 157: 85–88.
- [56] National Cancer Institute. Cancer stat facts: uterine cancer. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> [accessed: January 30, 2023].
- [57] American Cancer Society. Cancer facts & figures 2019. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html> [accessed: March 13, 2023].
- [58] Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 469–478.
- [59] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207: 266.e1–e12.
- [60] Arendas K, Aldossary M, Cipolla A, et al. Hysteroscopic resection in the management of early-stage endometrial cancer: report of 2 cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 34–39.
- [61] Langmár Z, Mátrai M, Bánhidly F, et al. Procedures for fertility preservation in female cancer patients. [A termékenység megőrzésének lehetőségei rosszindulatú daganatos nőbetegek kezelése kapcsán.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 2219–2224. [Hungarian]
- [62] Vesztergom D, Téglás G, Nánássy L, et al. Fertility preservation in cancer patients: Hungarian experiences and attitudes. [A termékenység megőrzése daganatos betegségekben. Egy hazai felmérés tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 246–252. [Hungarian]
- [63] Sápó T, Póka R. Oncofertility and therapeutic modalities. Survey of literature. [Onkofertilitás és kezelési lehetőségei. Irodalmi áttekintés.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 683–691. [Hungarian]

(Vesztergom Dóra dr.,
Budapest, Kázmér lejtő 15., 1121
e-mail: vestergomdora@gmail.com)

„Et mihi res, non me rebus subiungere conor.” (Horatius)
(Célom: a dolgokon én legyek úrrá, s nem rajtam a dolgok.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)