

# Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése

## I. Az onkológiai kezelések gonadotoxicitása és a megelőzés lehetőségei

Vesztergom Dóra dr.<sup>1, 3, 6</sup> ■ Nánássy László dr.<sup>8</sup> ■ Polgár Csaba dr.<sup>4, 7</sup>  
Krádi Anna<sup>1</sup> ■ Rosta Viktória dr.<sup>2</sup> ■ Varga Szilvia dr.<sup>5</sup> ■ Novák Zoltán dr.<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Országos Kórházi Főigazgatóság, Humánreprodukciós Igazgatóság, Budapest

<sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szentgyörgyi Albert Orvostudományi Kar,  
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged

<sup>4</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest

<sup>5</sup>Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

<sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Asszisztált Reprodukciós Centrum, Budapest

<sup>7</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

<sup>8</sup>Universitäres Kinderwunschzentrum, Lübeck, Deutschland

A daganatos megbetegedések incidenciája az életkorral nő. Azáltal, hogy a családalapítás ideje egyre jobban kitolódik, folyamatosan nő azon daganatos betegek száma, akiknél az onkológiai kezelések hatással lehetnek a későbbi családalapításra. A nemzetközi irányelvek alapján minden fertilis korú páciens, beleértve a fiatalkorúakat is, tájékoztatni kell a tervezett onkológiai kezelés termékenységet érintő káros következményeiről, és amennyiben indokolt, fertilitásprezervációs eljárás tanácsos. A termékenység megőrzését célzó eljárások alkalmazásával nagymértékben javul a páciensek életminősége, és a gyógyulást követően esélyt kaphatnak a családalapításra. A nemzetközi szakirodalom és ajánlások alapján összefoglaljuk a hazai daganatos nőbetegek termékenységének megőrzésére szóba jöhető lehetőségeket. Jelen tanulmányunkban az onkoterápiás eljárások gonadotoxikus hatásáról és a jelenleg rendelkezésre álló fertilitásprezervációs eljárásokról írunk. Munkánk második részében az egyes daganatos betegségcsoportokban szóba jöhető speciális lehetőségekkel foglalkozunk. A két tanulmány alapjául szolgálhat egy hazai protokoll kidolgozásának. Orv Hetil. 2023; 164(28): 1094–1101.

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

## Fertility preservation in female cancer patients

### I. Gonadotoxicity of oncological therapies and possibilities of prevention

The incidence of cancer increases with age and as family planning is being delayed, there is a growing number of cancer patients whose fertility may be affected by oncological treatments. International guidelines recommend that all reproductive age cancer patients, including adolescent patients, should be referred for fertility preservation consultation, and if necessary, fertility preservation procedures should be performed. Fertility preservation enables cancer survivors to offer a chance for biological parenthood after recovery. In this review, the gonadotoxic effects of oncological therapies and the fertility preservation possibilities for female cancer patients based on international recommendations and literature are discussed. Our next review will provide detailed information on the special fertility preservation possibilities for different cancer types. The two reviews may help to elaborate a national guidance.

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

Vesztergom D, Nánássy L, Polgár Cs, Krádi A, Rosta V, Varga Sz, Novák Z. [Fertility preservation in female cancer patients. I. Gonadotoxicity of oncological therapies and possibilities of prevention]. Orv Hetil. 2023; 164(28): 1094–1101.

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

## Rövidítések

AMH = anti-Müller hormon; ASRM = (American Society for Reproductive Medicine) Amerikai Reprodukciós Medicina Társaság; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; ESHRE = (European Society of Human Reproduction and Embryology) Európai Reprodukciós és Embriológiai Társaság; FSH = folliculusstimuláló hormon; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelzabadító hormon; IVF = *in vitro* fertilizáció; LD50 = (median lethal dose) medián halálos dózis; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzéskészítés

A daganatos megbetegedések incidenciája az életkorral nő. Mivel a családalapítás ideje egyre jobban kitolódik, folyamatosan nő azon daganatos betegek száma, akiknél az onkológiai kezelések termékenységre gyakorolt hatása komoly jelentőséggel bír. Az elmúlt évtizedben az onkoterápiás kezelések utáni élet minősége is felértékelődött a kezelések hatékonyságában bekövetkezett jelentős javulásnak köszönhetően [1]. A termékenység megőrzését célzó eljárások alkalmazásával nagymértékben javul a páciensek életminősége, csökken a gyermekvállalással kapcsolatos szorongásuk, és a gyógyulást követően esélyt kaphatnak a családalapításra.

A nemzetközi ajánlások és szakirodalom alapján áttekintettük a daganatos nőbetegek fertilitásprezervációs lehetőségeit, és jelen tanulmányunkban az onkológiai kezelések gonadotoxicitásáról és a megelőzés lehetőségeiről írunk. Tanulmányunk második részében az egyes betegségcsoportokban szóba jöhető eljárásokat fogjuk ismertetni.

## Fertilitásprezervációs konzultáció

A fertilitás elvesztésének lehetősége a fiatalok többsége számára komoly lelki megterheléssel jár [2, 3]. Az onkológiai diagnózis időpontjában a fertilis korú nők felét érdekli a kezelés fertilitásra gyakorolt hatása, azonban csak nagyon kevesen kapnak érdemi tájékoztatást a termékenység megőrzését célzó lehetőségekről [4]. A kitoló-

dott gyermekvállalás miatt a korábbi évtizedeknél gyakrabban szükséges a fertilitás megőrzéséről szóló beszélgetés, a felmérések alapján azonban sem hazánkban, sem nemzetközi szinten nem megfelelő az egészségügyi dolgozók átlagos tudásszintje a témában [5, 6].

Az onkológiai konzultációkon a pácienssel ismertetni kell a daganatellenes kezelés termékenységet érintő káros következményeit, függetlenül a daganat prognózisától, a páciens életkorától és családi állapotától. Alapvetően a fertilitásprezervációnak korai stádiumú betegségben van realitása, de a nemzetközi ajánlások szerint megfelelő onkofertilitási tanácsadásra minden betegnek szüksége van a terápiás terv kialakításakor, függetlenül a betegség stádiumától [7, 8]. A tanácsadásnak foglalkoznia kell a betegség prognózisával, a tervezett kezeléseknél gonadotoxikus hatásával, a kezelés alatt szükséges fogamzásgátlással, a fertilitás megőrzésével, a jövőbeli kívánt várandóssági esélyekkel, annak biztonságosságával és kimenetelével [7]. A fentiek mellett fontos azon eljárások megbeszélése is, például a GnRH-agonisták alkalmazása, amelyek a petefészek-funkció megőrzését célozzák olyan páciensek esetében is, akik gyermeket nem terveznek ugyan, de szeretnék elkerülni a korai menopauza szövődeményeit.

A fertilitásprezervációs konzultáció mindig személyre, párhuzamosan esetén mindkét félre szabottan történik, a betegséggel és a tervezett kezeléssel kapcsolatos tényezők figyelembevételével (1. táblázat). A pácienssel közvetlenül be kell vonni a döntéshozatali folyamatba, hogy olyan kezelési stratégiát válasszon, amelynek eredményességével tisztában van, és amely megfelel az elvárásainak [9].

## A kemo- és a sugárterápia gonadotoxicitása

A fertilitásprezervációs eljárások javallatának felállításához elengedhetelen a javasolt terápia gonadotoxicitásának megítélése. A tüszőtartalék nagymértékű csökkenése ugyanis infertilitáshoz és korai petefészek-elégtelenséghez vezethet. A gonadotoxicitás mértékét, illetve hogy mekkora eséllyel alakul ki korai petefészek-elégtelenség

1. táblázat | A fertilitásprezervációs konzultációt meghatározó tényezők

| A pácienssel/párral kapcsolatos tényezők  | A betegséggel/kezeléssel kapcsolatos tényezők                                 |
|---|---|
| Nem   | A daganat típusa (prognózis és a gonadok daganatos érintettségének kockázata) |
| Életkor   | A kezelés sürgőssége  |
| Testtömegindex (BMI)  | A kezelés típusa  |
| Dohányzás   | Kemoterápia:  |
| Partner megléte   | – kemoterápiás szerek   |
| Kórtörténet   | – dózis   |
| Petefészekrezerv-markerek (nőknél)  | Sugárterápia:   |
| Korábbi meddőségi kezelések   | – a besugárzás helye  |
| Előzetes kezelések, melyek potenciálisan negatív hatással vannak a termékenységre | – dózisa és frakcionálás  |
| A gyógyszeres vagy sebészi termékenységmegőrzési eljárások ellenjavallatai        | Endokrin terápia  |
| Örökletes betegségek  | Műtéti kezelés  |
|   | A kezelés időtartama  |

az adott onkológiai kezelést követően, minden esetben a páciens életkora, a kezelést megelőző petefészkekrezerv és a választott kezelés típusa határozza meg [7].

A korai petefészkek-elégtelenség definíció szerint a 40 éves kor előtt fellépő, minimum 4 hónapon át fennálló oligo-, amenorrhoea, melynek során a folliculusstimuláló hormon (FSH) szintje két alkalommal mérve 4 hét különbséggel  $>25$  NE/l. Daganatos páciensek esetében azonban az amenorrhoea sokszor átmeneti, ezért a petefészkek-elégtelenség meghatározása korántsem egyértelmű. A legújabb szakirodalmi adatok alapján a kezelést követő alacsony AMH (anti-Müller-hormon)-szint jól korrelál a petefészkek-elégtelenség előfordulásának kockázatával, azonban nem megfelelő biomarker a meddőség kockázata, sem pedig a reprodukív élettartam meghatározására [10].

### Kemoterápia

A kemoterápiás szerek közvetlenül a primordialis tüszők pusztulásához, a növekedésben lévő tüszők atresiájához és a granulosa-sejtek apoptózisához vezethetnek. Ezzel párhuzamosan a primordialis tüszők száma tovább csökken a tüszők akcelerált aktivációja, a petefészkekstroma fibroticus átalakulása, a vérellátás károsodása és egyéb gyulladáshoz vezető folyamatok révén [11]. A kemoterápiás hatóanyagok közül a leginkább az alkilálószerek, például a ciklofoszfamid hordoz nagy gonadotoxikus kockázatot [12]. A European Society of Medical Oncology fertilitásprezervációs ajánlása [9] a kezeléssel kapcsolatos amenorrhoea valószínűsége alapján osztályozza a kemoterápiás protokollokat. Ez alapján sorolja ezeket nagy (80% feletti), közepes (20–80%), kis (20% alatti) és ismeretlen kockázatú csoportba. Az erre vonatkozó részletes táblázat magyar nyelvű változatát dolgozatunk második részében mutatjuk be.

### Sugárterápia

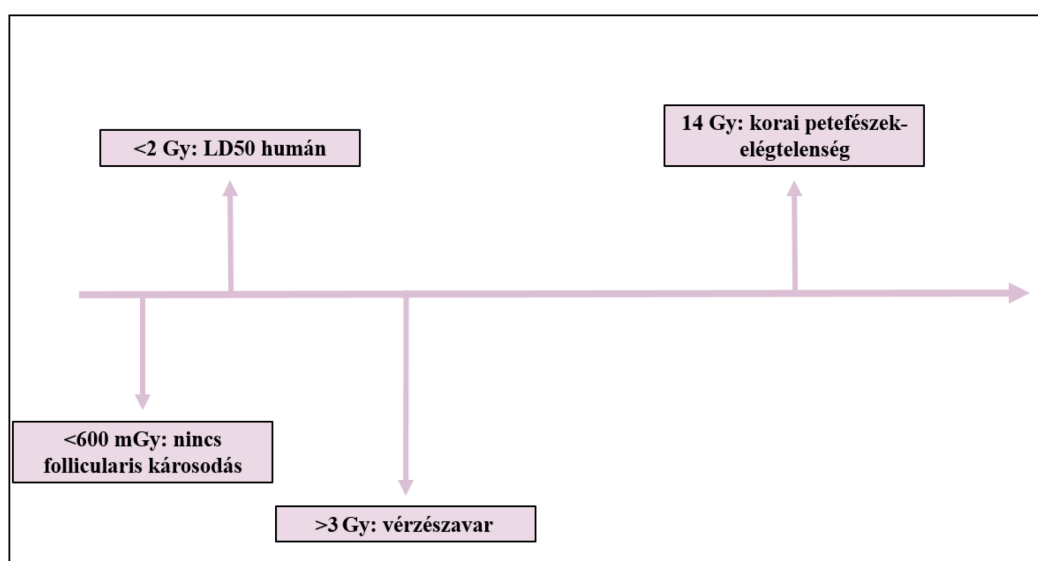
Az egész testre vagy a kismedencére adott sugárkezelés károsíthatja a petefészkeket, a méhet. Hasi/kismedencei sugárkezelésben vagy teljes test-besugárzásban részesített nők terhessége is lehetséges, egyes esetekben még a méhet ért nagyobb dózisok esetén is, de számolni kell káros reprodukciós következményekkel [13–15]. A primer petefészkek-elégtelenség mellett a méh károsodása miatt emelkedik a koraszülés, a kis születési súly, a magzati sorvadás, a méhruptura és a praeeclampsia kockázata [14, 16]. A méh a pubertás előtt sérülékenyebb, ezért minél fiatalabb korban történik a sugárkezelés, annál nagyobb a károsodásának valószínűsége [13].

A méhnek a sugárkezelést követő funkcionális működéséről az ultrahangvizsgálat, az MRI és a méhnyálkahártya-biopsziák vizsgálata együtt adhatják a legpontosabb információt, de nincs bizonyíték arra, hogy e vizsgálatok eredményei egyértelműen megjósolják a termékenység és a biztonságos várandósság esélyét egy páciensnél [15].

A kismedencei sugárkezelést igénylő daganatok közé tartoznak a végbél, a végbélnyílás, a méhnyak, a méhtest és a húgyhólyag daganatai, a kismedencei desmoid tumorok és sarcomák.

A sugárzás a petefészkeket és a méhet egyaránt károsíthatja, ez nehezen különíthető el. Úgy tűnik, hogy a petesejtek 50%-ának elpusztításához szükséges dózis (LD50) emberben 2 Gy vagy annál kevesebb [13]. A méh és a petefészkek radioterápiára adott életkori válasza eltérő.

A méh sugárzással szembeni ellenállása az életkorral nő, a petefészkek irreverzibilis hatásokkal szembeni ellenállása viszont csökken. Ezt bizonyítja az a tény, hogy az életkorral csökken a sterilizáló dózis. A 20 évnél fiatalabb nők esetében a sterilizáló dózis körülbelül 15 Gy, 45 éves



1. ábra | A radioterápia gonadotoxicitása a dózis függvényében

korban pedig 10 Gy. A gyermekkorban hasi és/vagy kis-medencei sugárkezelésben részesült páciensek termékenységi eredményeit vizsgálva a 4 Gy-nél kisebb dózisek nem okoztak károsodást, míg a 4–15 Gy közötti dózisek a szubfertilitás kockázatának teszik ki a betegeket (1. ábra).

A méhet tekintve a 14 Gy és 30 Gy közötti dózisek károsíthatják a méh működését, ez azonban a teljes test besugárzása esetében kisebb dózisoknál (kb. 12 Gy) is előfordult [13]. A végbél- és méhnyakrák kezelésére használt dózis általában 30–50 Gy; a >40 Gy dózist hagyományosan a méhet sterilizálónak tekintik, azonban 30–54 Gy dózisek mellett is beszámoltak sikeres terhességről. A daganatra leadott maximális sugárdózis nem feltétlenül korrelál a méhben elnyelt dózissal. Ez a tumor elhelyezkedésétől és a méh közelségétől függ. Így még az azonos tumorról kezelt betegek esetében is egyéni eltérések tapasztalhatók. A méh pontos sugárterhelését a besugárzási terv alapján lehet megadni [16].

## Fertilitásprezervációs eljárások

A termékenység megőrzését célzó korszerű eljárások már évtizedek óta elérhetők a fertilis korú nők számára. A fertilitásprezervációs eljárások technikai alapját a reprodukció sejtek és szövetek krioprezervációja képezi, emellett rendelkezésre állnak olyan eljárások (gyógyszeres petefészek-védelem, gonadális árnyékolás vagy petefészek-transzpozíció), amelyek csökkentik az onkológiai kezelés gonadotoxicitását.

### *Petesejt- és embriófagyasztás*

A petesejt- és embriófagyasztás elsősorban azon, 40 év alatti nőknek ajánlott, akiknél a meddőség kialakulásának kockázata közepes vagy nagy a gonadotoxikus onkológiai kezelést követően, még nem zárult le a gyermekvállalási szándékuk, és legalább 2 hét rendelkezésre áll a petefészek stimulációjára az onkoterápia megkezdése előtt.

Párkapcsolatban élő páciensek számára az embriófagyasztás az elsőként választandó fertilitásprezervációs eljárás. Amennyiben a nőpáciens egyedülálló, a petesejt-fagyasztás a termékenység megőrzésének javasolt módszere. A petesejtek leszívására, ahogy az embriók létrehozásához is, asszisztált reprodukció eljárás szükséges, a petesejtet azonban partner híján nem termékenyítik meg, hanem a leszívást követően fagyasztásra kerül.

A petesejtek leszívására minden esetben gonadotoxikus kezelés előtt kerül sor [17]. Az embriófagyasztás több évtizede használt módszer az asszisztált reprodukció gyakorlatban. A fagyasztott embrió visszültetése után ugyanolyan vagy jobb eredményesség várható, mint friss embriók visszahelyezése után [18].

A petesejt- és embriófagyasztás csak akkor valósulhat meg, ha elegendő idő áll rendelkezésre az onkológiai kezelés megkezdése előtt, amely minimum 2 hét. Ezen termékenységmegőrző eljárások során ugyanis szükséges a

petefészek hormonális stimulációja, amelynek időtartama átlagosan 2 hét. Az általános vélekedéssel ellentétben a petefészek stimulációja ebben az esetben nem menstruációhoz kötött, azaz a ciklus bármely napján elindítható, tekintettel arra, hogy a tüszőérés több hullámban is elindulhat egy ciklus során. Ezt a megközelítést nevezi a szakirodalom „random start” protokollnak [19].

Az eredményesség maximalizálása érdekében szóba jöhet az ún. „DuoStim” protokoll is: ennek célja, hogy több tüszőérési hullámot kihasználva egy hónap alatt a páciens két teljes stimuláción essen át, aminek eredményeképpen kétszer annyi érett petesejt nyerhető, mint konvencionális stimulációval [20]. Ösztrogénszenzitív daganatok esetén a stimuláció során alkalmazott aromatázinhibitorok egyidejű használatával az ösztrogén szérumkoncentrációja legalább 50%-kal csökkenthető [21]. A letrozol használata biztonságos, nem csökken az érett petesejtek száma, hasonló a termékenyülés, az élve születések aránya, magzati anomáliákat nem okoz, mindemellett a recidíva kockázata sem nő [22]. Magyarországon csak „off-label” (indikáción túli) alkalmazásban megengedett. A tamoxifén hatása megegyezik a letrozoléval, hatékonysága az ösztrogénhatás antagonizálására azonban gyengébb [23].

Azokban az esetekben, amikor a korai petefészek-elégtelenség kockázata nagy, a petefészek stimulációja és az azt követő petesejt- és embriófagyasztás a petefészekszövet-fagyasztással egy időben is elvégezhető. Ebben az esetben a petefészek stimulációja 1-2 nappal a petefészekcortex eltávolítását követően indul el. A két termékenységmegőrző eljárás kombinációja esetén legalább két és fél hétre van szükség az onkoterápia előtt. Bár kevés szakirodalmi adat áll rendelkezésre, a leszívott érett petesejtek száma nem csökken, amennyiben a stimulációt megelőzően petefészekszövet-fagyasztás történt. A két eljárás kombinációja növeli a termékenységmegőrző technikák hatékonyságát [24].

A szakirodalmi adatok alapján a termékenységmegőrzési eljárások alkalmazása nem rontja az emlődaganatos vagy más onkológiai megbetegedésben szenvedő nők túlélési esélyét, a szövődmények tekintetében kis kockázatú beavatkozások [23, 25].

A petesejt- és embriófagyasztás eredményessége a felhasznált petesejtek és embriók beültetésére jutó élve születések száma. A legfontosabb tényező a nők azon életkora, amikor a petesejt- és embriófagyasztás megtörténik. Az életkor mellett a másik meghatározó faktor a kezelés során leszívott érett petesejtek száma, illetve az azokból létrejövő embriók száma [26].

Kevés adat áll rendelkezésre az onkológiai indikációval végzett petesejtfagyasztást követő sikerességet illetően. Az elektív fertilitásprezervációs adatokból világosan látszik, hogy a kumulatív élve születések száma szignifikánsan nagyobb 35 év alatti páciensek esetében. Ilyenkor az élve születés esélye 8 petesejt felhasználásával 40,8%, míg 36 éves kor felett már csak 19,9%. A 35 év alatti korosztályban az élve születések száma párhuzamosan merede-

2. táblázat | Kumulatív élve születés a felhasznált petesejtszám függvényében a 35 év alatti és a 36 év feletti korosztályban [27]

| 35 év alatt        |  | 36 év felett       |  |
|--------------------|--|--------------------|--|
| A petesejtek száma | A kumulatív élve születések aránya, % (konfidenciaintervallum, CI) | A petesejtek száma | A kumulatív élve születések aránya, % (konfidenciaintervallum, CI) |
| 5                  | 15,4 (4,2–35,0)  | 5                  | 5,1 (–0,6–10,7)  |
| 8                  | 40,8 (13,2–68,4)   | 8                  | 19,9 (8,7–31,1)  |
| 9                  | 50,6 (31,6–79,6)   | 9                  | 25,8 (12,7–38,9)   |
| 10                 | 60,5 (34,5–89,5)   | 10                 | 29,7 (15,2–34,2)   |
| 15                 | 85,2 (60,5–100)  | 15                 | 35,6 (18,4–52,8)   |

ken nő a felhasznált petesejtek számával, míg a 36 év feletti korosztályban ez az emelkedés sokkal kisebb mértékben figyelhető meg (2. táblázat) [27].

A kumulatív élve születések aránya meredeken emelkedik 1–5 fagyasztott embrió beültetésével, 5–15 embrió felhasználásával közepes mértékben, afeletti beültetett embriószám esetén pedig csak lassan emelkedik. A 35 év alatti korosztályban az arány 5 embrió beültetésével 54% (95% CI = 53–55) volt, mely 38 és 40 éves korban 39%-ra csökkent (95% CI = 34–43), 40 év felett pedig már csak 17% (95% CI = 12–22) volt. Ebben az életkorban a kumulatív eredményesség 10 embrió beültetését követően tetőzik, és nem lesz nagyobb 31%-nál (95% CI = 20–42) [28].

### Petefészekszövet-fagyasztás

Petefészekszövet-fagyasztás abban az esetben ajánlott, amikor a daganatellenes kezelések megkezdése előtt nem áll rendelkezésre megfelelő hosszúságú idő (minimum 2 hét) a petefészek stimulációjához.

Amennyiben a gonadotoxikus kezelést követően a korai petefészek-elégtelenség kialakulásának kockázata nagy, a petefészekszövet-fagyasztással egy időben petesejt- és embriófagyasztás is végezhető [23]. A petefészek-fagyasztás 36 évnél fiatalabb nők esetében ajánlott, bár nincs egyértelmű konszenzus a felső korhatárról [29].

Szükség esetén egy kezdő, kis intenzitású gonadotoxikus kezelés után is elvégezhető az eljárás annak érdekében, hogy csökkentse a malignus sejtek terjedésének kockázatát a petefészekszövetben (például leukaemiás betegeknel), vagy ha a páciens kezdeti egészségi állapota ellenjavallja az azonnali beavatkozást. A petefészekszövet-fagyasztás sikeresen alkalmazható a kemoterápián

áttesett pácienseknél is, irodalmi adatok alapján ugyanis a petefészekszövet transzplantációját követően akkor sem csökkent a várandósság esélye, amikor a fagyasztást a kemoterápiát követően végezték el [30].

A nemzetközi társaságok (ASRM, ESHRE) ajánlásai alapján a petefészekszövet fagyasztása nem kísérleti módszer, a rutin klinikai gyakorlatban ajánlott eljárásnak számít [8]. A hazai gyakorlatban még sokan experimentálisnak tekintik [31].

Az eljárás során a petefészekszövet kéregállományát vagy egy egész petefészeket szokás eltávolítani. Az eljárás rövid időn belül elvégezhető, kivizsgálást követően akár már 2-3 nappal, nem igényel előkezelést [32]. Ezt követően a kemoterápiás kezelés már a beavatkozás másnapján megkezdhető. A szövődmények tekintetében kis kockázatú eljárásról beszélhetünk, vérzés, konverziós laparotomia, húgyhólyagsérülés vagy kisebb komplikációk előfordulása nagyon ritka (0,2–1,4%) [33]. A petefészekszövet fagyasztása és tárolása képzett szakembereket és speciális eszközökkel rendelkező, erre a célra kialakított laboratóriumot igényel, ahol a szövet tárolása a későbbi autológ transzplantációig az ehhez szükséges szabályozások mellett megoldható. Lehetséges megoldás erre például a dán modell, amelyben a petefészekkéregbiopsziát egy központi szövetbankba szállítják, s ott történik a fagyasztás és tárolás a későbbi felhasználás céljából [34].

A várandósság tekintetében a petefészekszövet fagyasztását követő petefészekszövet-transzplantáció eredményességét egyértelműen a nők azon életkora határozza meg, amikor a biopszia megtörtént, ahogyan a petesejtek és az embriók fagyasztásának esetében is [29].

A legnagyobb esetszámú tanulmányban 5 olyan európai, jelentős szakmai tapasztalattal rendelkező centrum adatait elemezték, ahol intézetenként legalább 25 be-

3. táblázat | A fagyasztott petefészekszövet transzplantációján áttesett páciensek eredményességi adatai természetes fogamzás és asszisztált reprodukciós technika (ART) után [35]

|  | A petefészekszövet-transzplantáción áttesett nők száma |            |           |          |
|--|--|------------|-----------|----------|
| A páciensek száma (természetes fogamzás) | 176  | 167 (100%) | 67 (40%)  | 52 (30%) |
| A páciensek száma (ART)                  | 109  | 109 (100%) | 39 (36%)  | 23 (21%) |
| Összesen                                 | 285  | 276 (100%) | 106 (38%) | 75 (26%) |

avatkozást végeztek [35]. Az összesen 285, többségében onkológiai indikációjú, remisszióban lévő páciens utánkövetéséből származó adatok azt mutatták, hogy átlagosan néhány év alatt a petefészekszövet visszanyerte endokrin funkcióját az autotranszplantált betegeknel. Az élve születések aránya 30% volt azoknál a nőknél, akik természetes úton estek teherbe, míg a transzplantáción és azt követően lombikkezélen átesett nők esetében az élve születés 50% volt (3. táblázat).

A visszaültetésre váró petefészekszövet daganatos érintettségének kizárása azonban elsődleges fontosságú. A residualis tumorsejtek kimutatására különböző eljárások állnak rendelkezésre, mint például a betegségnek megfelelő immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok speciális molekuláris markerek alkalmazásával [36].

### GnRH-analógok alkalmazása, gyógyszeres petefészek-védelem

A kemoterápiával egyidejűleg adott GnRH-agonisták alkalmazásának célja a korai petefészek-elégtelenség és az annak következtében kialakuló infertilitás kockázatának csökkentése, illetve a korai menopauza szövődményeinek megelőzése.

A (neo)adjuváns kemoterápiában részesülő, fertilis korú emlőtumoros pácienseknél minden esetben indokolt a GnRH-agonisták alkalmazása. 14 randomizált vizsgálatból 4 kivételével minden esetben szignifikánsan csökkent a petefészek-elégtelen esetek száma, és nőtt a kezelést követően a terhességek száma (37% vs. 20%) [37]. A GnRH protektív hatása független a daganat hormonreceptor-pozitivitásától, a páciens életkorától, a kemoterápia típusától és időtartamától [38].

Egyéb daganatos megbetegedésben az infertilitás szempontjából a GnRH alkalmazására nincs kellő evidencia, bár használatával megfelelő cikluskontroll érhető el, meno-, metrorrhagia ritkán fordul elő. Vértképző szervek daganatok esetén nincs kimutatható jótékony hatása a GnRH-agonisták alkalmazásának [37].

Fontos hangsúlyozni, hogy a GnRH-agonisták alkalmazása nem lehet alternatívája a krioprezervációs eljárásoknak: kiegészítő terápiaként, a petesejt-, embrió- és

petefészekszövet-fagyasztást követően javasolt a használatuk. Elsőként választható eljárás abban az esetben, ha a fenti eljárások valamilyen okból nem biztosíthatók a páciens számára.

Az eljárás nem invazív, alkalmazása kevés kockázattal jár, és a termékenység megőrzését célzó eljárásokkal együtt is alkalmazható, kiegészítő terápiaként. Hátránya, hogy a kezelés az onkoterápiával interferálhat, a kemoterápiát megelőzően és az alatt szükséges alkalmazni, a terápia alatt átmenetileg hóhullámok és gyakori verejtkezés fordulhat elő [39].

### Petefészek-transzpozíció

A petefészek-transzpozíció (*ovariopexia*) célja a sugárterápia gonadotoxikus hatásának elkerülése. A laparoskopos műtéti eljárás során a máj, illetve a lép alatti hashártyához rögzíthető öltésekkel a mobilizált petefészek, ügyelve az arteria ovarica megcsavarodásának elkerülésére. Előnyösebb mindkét petefészek felfüggesztése. A helyzet pontos megjelölése érdekében sugárnyelő fémlip alkalmazandó [29, 30]. A későbbi onkológiai kockázatcsökkentés érdekében gyakran a petevezetékek is eltávolításra kerülnek, ezért a későbbiekben csak IVF-kezeléssel jöhet létre terhesség. Az új anatómiai helyen a petefészek punkciója transzabdominalisan történik, nem javasolt a repozíció [40].

Megfelelően kiválasztott pácienseknél és helyes műtéti technikával 60–65%-os ováriumfunkció-megtartás lehetséges [41]. A nem 100%-os eredmény hátterében az ok a nem megfelelő fixálás, érsérülés vagy a túlságosan feszült infundibulopelvicus szalag és az ezáltal kiváltott hypoxia lehet [41–44] (4. táblázat).

### Következtetés

A daganatellenes kezelések egy része gonadotoxikus hatású, ezért létrejött egy viszonylag új, interdiszciplináris terület, mely a fiatal onkológiai betegek termékenységének megőrzésével foglalkozik: ez a fertilitásprezerváció, más néven onkofertilitás. A nemzetközi irányelvek szerint minden olyan fertilis korú, 40 év alatti daganatos páciens, akinél még fennáll a további gyermekvállalás igénye, beleértve a fiatalokorú betegeket is, fertilitásprezervációs konzultációra javasolt küldeni, és amennyiben indokolt, fertilitásprezervációs eljárást tanácsos végezni. A fertilitásprezerváció lehetőséget ad a daganatos betegséget túlélő páciensnek a későbbiekben a családalapításra.

A leggyakrabban alkalmazott termékenységmegőrző eljárás a petesejt- és embriófagyasztás, de a nemzetközi szakmai társaságok álláspontja szerint nem tekinthető már kísérleti eljárásnak a petefészekszövet-fagyasztás sem. A remisszióban lévő pácienseknél a petefészekszövet autológ transzplantációját követően a betegeknek lehetőségük lesz spontán fogamzásra is.

4. táblázat | Az alábbi kritériumok megléte esetén javasolható ovariopexia [41, 44]

1. Reprodukciós és onkológus szakemberrel történő részletes konzultáció.
2. 40 év alatti páciens.
3. A páciensnél nem szerepelhet olyan típusú és stádiumú daganat, amely jelentős petefészekkártét kockázatát képezi, például leukaemia, Burkitt-lymphoma, neuroblastoma, FIGO 1B-nél előrehaladottabb cervixcarcinoma, coloncarcinoma, IV. stádiumú lobularis emlőcarcinoma [41, 44].
4. Megfelelő petefészek-funkció és rendszeres menses.

FIGO = Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség

Fontos a páciensek szakszerű tájékoztatása leginkább egy szakmai irányelv mentén, melynek kidolgozására szükség van az onkológusok és a fertilitásprezervációval foglalkozó reproduktív szakemberek közötti megfelelő együttműködés kiépítéséhez [45, 46].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* V. D.: A koncepció összeállítása, a kézirat megírása, fertilitásprezervációs konzultáció és az alkalmazott eljárásokról szóló rész összeállítása. V. Sz.: A sugárterápiáról szóló rész összeállítása. P. Cs.: A sugárterápiáról szóló rész revíziója és végső jóváhagyása. N. L.: A petesejt-, embrió- és petefészkészövetfagyasztásról szóló részek összeállítása, revízió. N. Z.: Koncepció, a petefészek-transzpozícióról szóló rész összeállítása, a kézirat revíziója és végső jóváhagyása. K. A.: Revízió. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek a jelen közleménnyel kapcsolatban nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] von Wolff M, Andersen CY, Woodruff TK, et al. FertiPROTEKT, Oncofertility Consortium and the Danish Fertility-Preservation Networks – What can we learn from their experiences? *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13: 1179558119845865.
- [2] Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 587–597.
- [3] Oncology and hematology. [Onkológia és hematológia.] Available from: <https://onkologia.olo.hu/cikkek/fertilitasi-problema-es-megoldasuk-gyermekkori-daganatos-megbetegedesbol-gyogyultaknal> [accessed: March 17, 2023]. [Hungarian]
- [4] Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012; 118: 1710–1717.
- [5] 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]
- [6] Rodriguez-Wallberg KA, Liljegren A. Safety of fertility preservation in women with breast cancer. *Breast* 2019; 43: 149.
- [7] ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa052.
- [8] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2019; 112: 1022–1033.
- [9] 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.
- [10] Anderson RA, Cameron D, Clatot F, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2022; 28: 417–434.
- [11] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Schrama S, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016; 31: 926–937.
- [12] Jakab Z, Garami M. Registration of Childhood Cancer: National Childhood Cancer Registry is 50 years old. [Gyermekkori daganatok regisztrálása: 50 éves a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter.] *Gyermekgyógyászat* 2021; 72: 399–404. [Hungarian]
- [13] Rozen G, Rogers P, Chander S, et al. Clinical summary guide: reproduction in women with previous abdominopelvic radiotherapy or total body irradiation. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa045.
- [14] Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16: 112.
- [15] Biedka M, Kuźba-Kryszak T, Nowikiewicz T, et al. Fertility impairment in radiotherapy. *Contemp Oncol (Pozn).* 2016; 20: 199–204.
- [16] Teh WT, Stern C, Chander S, et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 482968.
- [17] Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 673–693.
- [18] Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *N Engl J Med.* 2018; 378: 126–136. Erratum: *N Engl J Med.* 2021; 385: 1824.
- [19] 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.
- [20] Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil (Camb).* 2017; 20: 248–253.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod.* 2017; 32: 1033–1045.
- [24] Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. *Fertil Steril.* 2011; 95: 342–344.
- [25] Moravek MB, Confino R, Smith KN, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertil Steril.* 2018; 109: 349–355.
- [26] Von Wolff M, Bruckner T, Strowitzki T, et al. Fertility preservation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases – an analysis of 992 stimulations. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35: 1713–1719.
- [27] Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* 2016; 105: 755–764.e8.
- [28] Garrido N, Bellver J, Remohí J, et al. Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. *Fertil Steril.* 2011; 96: 40–46.
- [29] Lv XJ, Cheng XL, Tu YQ, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian dose in patients with cervical

- cancer treated with postoperative pelvic radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2019; 14: 230.
- [30] Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy. *Fertil Steril.* 2012; 97: 1387–1393.e1–e2.
- [31] Sükösd Z, Fancsovits P, Gács Z, et al. The pioneering case of ovarian tissue cryopreservation in childhood in Hungary. [A termékenység megőrzése céljából gyermekkorban végzett petefészekszövet-fagyasztás első hazai esete.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 104–109. [Hungarian]
- [32] Fancsovits P, Urbancsek J, Fónyad L, et al. First attempts in the introduction of cryopreservation of ovarian tissues. [Kezdeti tapasztalataink a petefészekszövet-fagyasztás bevezetésével.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1947–1954. [Hungarian]
- [33] Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 188–196.
- [34] Kyono K, Hashimoto T, Toya M, et al. A transportation network for human ovarian tissue is indispensable to success for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34: 1469–1474.
- [35] Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril.* 2021; 115: 1102–1115.
- [36] Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 483–506.
- [37] Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev.* 2019; 72: 65–77.
- [38] Lambertini M, Moore HC, Leonard RC, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 1981–1990.
- [39] Roness H, Kashi O, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil Steril.* 2016; 105: 20–29.
- [40] Steigrad S, Hacker NF, Kolb B. In vitro fertilization surrogate pregnancy in a patient who underwent radical hysterectomy followed by ovarian transposition, lower abdominal wall radiotherapy, and chemotherapy. *Fertil Steril.* 2005; 83: 1547–1549.
- [41] Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2014; 7: 69.
- [42] Buonomo B, Multinu F, Casarin J, et al. Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 360–370.
- [43] Moria A, Das M, Shehata F, et al. Ovarian reserve and oocyte maturity in women with malignancy undergoing in vitro maturation treatment. *Fertil Steril.* 2011; 95: 1621–1623.
- [44] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 251–266.
- [45] Sáyó T, Póka R. Oncofertility and therapeutic modalities. Survey of literature. [Onkofertilitás és kezelési lehetőségek. Irodalmi áttekintés.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 683–691. [Hungarian]
- [46] 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]

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

„*Maximo periculo custoditur quod multis placet.*”  
(Nagy veszély árán őrizheted csak meg, ami sokaknak tetszik.)

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)