

Onkofertilitás és kezelési lehetőségei

Irodalmi áttekintés

Sápy Tamás dr. ■ Póka Róbert dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

A rosszindulatú daganatos betegségek műtétes, sugár-, kemo- és biológiai terápiás kezelése káros hatással lehet a fiatal betegek későbbi fertilis képességeire. A javuló gyógyulási esélyek mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a betegek hosszú távú életminősége, így a túlélésen túl jövőbeli fertilitásuk megőrzése is célként fogalmazódik meg. Az onkológiai és fertilitásmegtartási törekvéseket az onkofertilitás kifejezés foglalja össze. Ez alatt nemcsak speciális nőgyógyászati műtéti eljárásokat értünk, hanem olyan beavatkozásokat is, amelyek az ivarsejtek, a nemi szervek vagy az embrió konzerválását célozzák. Az onkofertilitás mint kifejezés az Amerikai Egyesült Államokban született, de napjainkban már az egész világon interdiszciplináris tudományterületként egyre nagyobb teret hódítva válik egyre több szakember speciális érdeklődési területévé. A klasszikus onkológiai és nőgyógyászati szubspecialitások mellett az onkofertilitás ismeretanyaga is olyan szintre emelkedik, amelynek naprakész tudása az egyes modalitások szakembereitől már nem várható el. Az onkológus, a sugárterapeuta, a sebész és a meddőségi specialista eseti együttműködését az onkofertilitásra specializálódott szakemberek útmutatása teheti igazán hatékonyá. *Orv Hetil.* 2017; 158(18): 683–691.

Kulcsszavak: onkofertilitás, fertilitásmegtartás, cryopraeservatio, oophoropexia, trachelectomia

Oncofertility and therapeutic modalities

Survey of literature

Surgical and radiological treatment as well as chemotherapy and biological therapy may have harmful effects on young patients' future fertility. Increasingly greater emphasis has been put on ensuring these patients' long-term quality of life, therefore, in addition to survival, preserving their prospective fertility is also among our aims. The term 'oncofertility' has been compounded from two expressions, 'oncology' and attempts to 'fertility preservation'. In gynecology, fertility preservation involves not only special surgical procedures but also interventions intended to preserve gametes, reproductive organs and embryos. Although the term 'oncofertility' was created in the United States of America, it has become an interdisciplinary field of science worldwide. By gaining grounds steadily, it has attracted special attention among experts. In addition to the subdivisions of classical oncology and gynecology, knowledge of oncofertility is broadening so rapidly that one cannot expect experts to be 100% up-to-date in one or another modality. It is special guidance by consultants in oncofertility that can make occasional co-operation among oncologists, radiotherapists, surgeons and infertility specialists really effective.

Keywords: oncofertility, fertility preservation, cryopreservation, oophoropexy, trachelectomy

Sápy T, Póka R [Oncofertility and therapeutic modalities. Survey of literature]. *Orv Hetil.* 2017; 158(18): 683–691.

(Beérkezett: 2017. február 11.; elfogadva: 2017. március 19.)

Rövidítések

AFC = antral follicle count; AMH = anti-Müllerian-hormon; ART = abdominalis radikális trachelectomia; DNS = dezoxiribonukleinsav; E₂ = ösztadiol; FSH = folliculusstimuláló hormon; G = grade; GnRH = gonadotrop releasing hormon; Gy = gray; ICSI = intracitoplazmatikus spermium injekció; IVF = *in*

vitro fertilisatio; LEEP = loop electrosurgical excision procedure; LRT = laparoszkoos radikális trachelectomia; MESA = microepididymalis spermium aspiráció; RT = radikális trachelectomia; SSC = spermatogonikus őssejt; TD₅₀ = median tolerance dose; TESE = testicularis spermium extrakció; VRT = vaginalis radikális trachelectomia

Élete során a férfiak 44%-a, a nők 38%-a szembesül a rák diagnózisával. 2012-ben világszerte mintegy 14,1 millió új rákos esetet regisztráltak, illetve 8,2 millió rákeredetű halál fordult elő. A tüdőrák a leggyakoribb, mind az új esetek számát tekintve (1,8 M; 12,9%), mind a halálozást (1,6 M; 19,4%). A mellrák a második leggyakoribb malignus tumor (1,7 M; 11,9%), a halálozást tekintve az ötödik (522 000; 6,4%). Harmadik helyen a vastagbélrák áll (1,4 M; 9,7%, illetve 694 000; 8,5%). Ezt követi előfordulás-gyakoriságban a prosztatarák (1,1 M; 7,9%, illetve 307 000; 3,7%), majd a gyomorrák (951 000; 6,8%, illetve 723 000; 8,8%) és a májrák (782 000; 5,6%, illetve 745 000; 9,1%). A fenti hat malignus tumor a teljes incidencia 55%-áért felelős világszerte. A fejlett országokban négy tumortípus képviseli az összes rákos előfordulás 50%-át, a fejlődő országokban hat tumortípus az 54%-ot. Előbbiben a női emlő- (13,1%), a prosztatara- (12,5%), a tüdő- (12,5%) és a vastagbélrák (12,1%), az utóbbiban a tüdő- (13,3%), a női emlő- (11,0%), a gyomor- (8,4%), a vastagbél- (7,8%), a máj- (8,1%) és méhnyakrák (5,5%) fordul elő [1].

A nemek vonatkozásában az adatok kissé különbözőek. Világszerte a férfiakban a tüdő- (16,7%), a prosztatara- (15,0%), a vastagbél- (10,0%), a gyomor- (8,5%) és a májrák (7,5%), a nőkben pedig az emlő (25,2%), a vastagbél (9,2%), a tüdő (8,7%), a méhnyak (7,9%) és a méh (4,8%) rosszindulatú daganata a leggyakoribb. A fejlett országokban férfiakban a prosztatara-, a tüdő-, a máj- és a gyomorrák, a nőkben az emlő-, a vastagbél-, a tüdő- és a méhnyakrák a sorrend [1].

Az 1–14 éves korú gyermekek között a balesetek után a rák a második leggyakoribb halálok. Az összes gyermekkorú daganat egyharmada leukaemia (zömében akut lymphoid leukaemia, 26%), 21%-a központi idegrendszeri tumor, 7%-a neuroblastoma. A 15–19 éves serdülők leggyakoribb rosszindulatú daganata a Hodgkin-lymphoma (15%), majd gyakorisági sorrendben követi a pajzsmirigyrák (11%) és a központi idegrendszeri tumor (11%) [2].

Nemzetközi statisztikák szerint a méhnyakdaganat a negyedik, a petefészekdaganat a kilencedik leggyakoribb nőgyógyászati malignoma [3]. Az endometriumrák 8%-a, a petefészekrák 12%-a és a cervixcarcinoma 40%-a fertilis korú nőknél kerül felismerésre [4].

Az onkológiai tudományág diagnosztikus és terápiás fejlődése nyomán a gyerekek és reproduktív korú felnőttek túlélési mutatóiban jelentős javulás tapasztalható. A malignus daganatok túlélési mutatói javulnak, ezzel párhuzamosan mind gyakrabban találkozunk a reproduktív rendszer eltéréseivel, így a pubertás zavarai, meddőséggel, korai gonádkimertüléssel és szexuális diszfunkcióval. Mivel egyre több gyerek és fiatal felnőtt gyógyul meg rákbetegségből, majd reproduktív korba kerülnek, a fertilitás problémája kulminálódik. A rák a beteg számára lesújtó diagnózis. Különösen fiatal életkorban, hiszen szembesülni kell az egyénnek a betegség hosszú távú egészségügyi és emocionális következményeivel.

Fontos szempont, hogy nemcsak maga a rákbetegség, hanem az annak kapcsán folytatott kezelés is nagyban rontja a fertilitási esélyeket. Mindezeket figyelembe véve indokoltnak látszik reproduktív korú vagy fiatalabb rák-betegek definitív gyógyítása előtt és után bevonni a terápiás döntéshozatalba meddőségi szakembert. Különösen fontos ez azokban az esetekben, amikor a belső nemi szerveket érintő fertilitásmegtartó műtét lehetősége kerül szóba (méhnyakrák, méhnyakrák, petefészekrák). Ugyanakkor a rák diagnózisa, majd az azt követően sürgető terápiás ténykedések sora nagyon rövid időt enged a fertilitásmegtartás lehetőségére, különös tekintettel a gonádok károsodásának csökkentésére.

A klinikusoknak, onkológiai gyógyításban részt vevő szakembereknek tisztában kell lenniük a rák gyógyítása kapcsán keletkező fertilitási problémákkal, és ezt a beteggel is meg kell beszélni, hogy később ne csak egészséges, hanem teljes életet is élhessen.

A daganatos betegségek diagnosztikájában és terápiájában bekövetkezett ugrásszerű fejlődés mellett mind nagyobb hangsúlyt kap a fertilitás megtartására való törekvés. Az onkológiai betegek kezelési célja most már nem csupán a betegség túlélése, hanem az életminőség részeként a fiatal férfiak és nők fertilitásmegtartása is.

Mindezek megteremtették az alapját egy új interdisciplinára, az onkofertilitás létrejöttének, amely a daganatos betegségekkel küzdők fertilitásmegtartási lehetőségeivel foglalkozik [5].

Az onkofertilitás mint kifejezés és tudományág 2006-os megjelenése óta évente mind több szerző foglalkozik eme nemes területtel, és évről évre nagyszámú közlés is napvilágot lát ebben a témában.

Rák fiatal felnőttkorban

2008-ban, becslések szerint, az új rákos megbetegedések előfordulása világszerte mintegy 12,7 millió volt, ebből 5,6 millió a fejlett országokban, mintegy 1,6 millió Észak-Amerikában [4]. Ez a szám ugyanakkor évről évre nő [6]. Bizonyos becslések szerint nők esetében a rák kialakulásának valószínűsége a megszületés és a 39. életév között 1/46, mindez férfiak esetében 1/69 [3].

A Magyar Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2014-ben a cervix malignus daganat 40%-a (466/1161), a corpus uteri 11%-a (184/1688), az ovarium 17%-a (226/1351), az emlő 17%-a (1328/7911), az egyéb genitális női malignus daganat 15%-a (13/88), a here 80%-a (489/614), az egyéb férfi tumorok 25%-a (11/44), illetve az egyéb tumorok közül a Hodgkin-lymphoma 65%-a (193/299), a non-Hodgkin-lymphoma 17%-a (155/904), a mesothelioma malignum 15%-a (16/106) a 0–49 éves korú lakosság körében fordult elő (*I. táblázat*). Magyarországon 2014-ben 40 éves kor előtt – a gyermekvállalás leggyakoribb időszakában – 4612 rosszindulatú daganat fordult elő.

1. táblázat | A leggyakoribb női és férfi nemi szervi rosszindulatú és egyéb – a medencét érintő – daganatok megoszlása a 0–49 éves korú lakosság körében Magyarországon 2014-ben (Nemzeti Rákregiszter)

Diagnózis (BNO)	Életkor	00–04	05–09	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	00–49	00–
Méhnyakrák (C53)		0	0	0	0	6	19	64	123	128	126	466 (40%)	1 161
Méhtestrák (C54)		1	0	0	0	1	1	15	26	47	85	176 (11%)	1 619
Egyéb méhrák (C55)		0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	8 (12%)	69
Petefészekrák (C56)		1	1	1	8	6	10	21	34	65	79	226 (17%)	1 351
Egyéb női nemi szervi rák (C57)		0	0	0	0	0	1	2	2	3	5	13 (15%)	88
Hererák (C62)		1	0	0	24	53	74	117	107	68	45	489 (80%)	614
Egyéb férfi nemi szervi rák (C63)		0	0	0	0	1	3	0	1	2	4	11 (25%)	44
Emlőrák (C50)		0	0	0	4	6	23	100	240	365	590	1 328 (17%)	7 911
Mesothelioma (C45)		0	0	0	0	0	3	0	2	7	4	16 (15%)	106
Hodgkin-kór (C81)		0	5	5	22	36	21	22	29	30	23	193 (65%)	299
Non-Hodgkin-kór (C82+83)		1	6	6	2	7	10	9	33	29	52	155 (17%)	904
Összes fenti ráktípus		4	12	12	60	116	165	350	597	747	1 018	3 081 (22%)	14 166

A rák diagnózis éves számbeli emelkedése ellenére – köszönhetően a korai diagnózis és terápiás lehetőségek bővülésének – a túlélési esélyek egyre jobbakká válnak.

A fiatal reproduktív korú felnőttek túlélési esélyei még az átlagnál is jobbakká válnak: a 15–44 éves korcsoportban 81%-os ötéves tumormentes túlélési mutatók tapasztalhatók. Ugyanez a 45–54 éves korcsoportban 71%, 55–64 éveseknél 67%, 65–74 éveseknél 61% és 75–99 éveseknél 49% [7, 8].

A rák hatása a fertilitási esélyekre

Jelen ismereteink szerint a petefészkek fiziológiája és az életkorral összefüggő természetes reprodukciós folyamat arra utal, hogy a nőknél a reprodukciós lehetőség véges. Az in utero lánymagzatnál megtalálható 6–7 millió primordialis tüsző megszületéskor mintegy 500 000–2 millió, pubertáskorban már csak mintegy 300 000. A nő reprodukciós életszakaszában mintegy 400–500 petesejtet termel, majd a 40. életévtől a fertilitási potenciál jelentősen csökken, később a menopauzával megszűnik. Ezzel ellentmondó tanulmány is napvilágot látott. Reprodukciós korú nőkből származó „ovariális őssejt-kultúrával” kimutatták, hogy ezek a sejtek képesek meiotikus osztódás során haploid petesejteket termelni *in vitro* és *in vivo* egérhostokban [9]. Azt tapasztalták, hogy a folyamatos petesejt-atresia és minőségbeli romlás a koraival kétségtelen. Ugyanakkor egyéb természetes és iatrogén faktorok (például genetikai különbségek, endometriosis-ciszta kimetszése stb.) is befolyásolják a petefészkekrezer-

A rákos betegségek miatt végzett terápiák leggyakrabban rontják a fertilitási mutatókat, miáltal rombolják a feltételezhetően is véges és sebezhető petefészkekrezer-

vetet. A reprodukciós folyamat bármely része sérülhet, hasonlóan, mint a nőknél.

reprodukciós tengelyben részt vevő szerveket és endokrin funkciókat is károsítják [10].
A spermiumtermelés szintén korfüggő. A férfiaknál pubertásig nem történik gametogenesis és csírasejt-differenciálódás, azt követően azonban a spermatogenesis folyamatos. A spermatogenesis, annak hormonális irányítása és az idegrendszeri vezérlésű ejakuláció alapvetően az egészséges germinális epitheliumon múlik, támogatva a Leydig- és Sertoli-sejtekkel, irányítva a hypothalamo-hypophysis-gonád tengellyel és működőképes ejakulációs rendszerrel. A malignus betegség, még gyakrabban a gonadotoxicus terápia gyakran vezet férfi meddséghez, károsítva a spermatogonicus csírasejt kvantitatív és kvalitatív mutatóit [11]. Heretumoros, Hodgkin- és non-Hodgkin-kóros férfi betegek kezelés előtti spermogramját elemezve az találták, hogy a betegek 11,8%-a azoospermiás, 58,8%-a oligozoospermiás volt. A heretumoros betegek spermiumkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a lymphomás betegeké (24,9 M/ml vs. 32,8 M/ml; $p = 0,03$) [12].

Emellett a reprodukciós folyamat bármely része sérülhet, hasonlóan, mint a nőknél.

Az onkológiai kezelések károsító hatása a fertilitásra

A nők petefészke különösen érzékeny a kemoterápia és sugárkezelés mellékhatásaira, „köszönhetően” a megújulni képes csírasejtek véges számának. A nők reproduktív életszakaszát a folliculusrezerv-állomány határozza meg. Mivel a malignus betegségek kezelése folliculusatresziát hozhat létre, károsíthatja a folliculusrezervet, így korai menopauzát és meddséget okozhat. Mind alacsony, mind magas dóziszú kezelések során a folliculusstimuláló hormon (FSH) értékének emelkedését (14% vs. 53%), ugyanakkor az ösztradiolérték (E_2) (23% vs. 28%), az anti-Müllerian-hormon (AMH) (36% vs. 84%) és az

antralisfolliculus-szám (AFC) ($p < 0,001$) csökkenését észlelték, amelyek az ovarialis rezerv legfőbb negatív biokémiai és anatómiai (ultrahang)diagnosztikai jellemzői. A kezelések hatására bekövetkezett negatív változás hasonló volt, mint a 40 éves életkor felettieknél természetesen bekövetkező fertilitásromlás [13].

Mind a kemoterápiás szerek, mind a kismencedei besugárzás káros hatással van a petefészek működésére. A kemoterápia hatására bekövetkezett petefészek-károsodás kockázata függ az alkalmazott szertől és annak dózisától. A különböző szerek kombinálása szintén tovább rontja az ovarialis rezervet. A biztosan petefészek-toxikus szerek az alkilálószerek, a ciklofoszfamid, a buzulfán és a melfalan. Kevésbé toxikus szernek számít a citozin, a prokarbazin és a ciszplatin. A sugárkezelés petefészekre kifejtett károsító hatását jellemzi, hogy a TD_{50} kevesebb, mint 2 Gy, ami azt jelenti, hogy 2 Gy sugárdózis alkalmazásakor 50%-ban maradandó károsodás jön létre [14].

Emellett a kismencedei besugárzás méhre kifejtett negatív hatásával is hozzájárulhat a meddőség kialakulásához, és növeli a vetélés és koraszülés lehetőségét. A korai petefészek-kimerülés nemcsak női meddőséget okoz, hanem hosszú távú egészségkárosodást is, így osteoporosist, cardiovascularis betegségeket és szexuális zavarokat.

Az onkológiai kezelések a férfiak reprodukciós funkcióira is negatív hatással vannak. A romló spermatogenesis nemcsak a Sertoli és Leydig szomatikus sejtek károsodása miatt alakul ki, hanem a csírasejtek apoptózisa is megfigyelhető. A kemoterápia, leginkább az alkilálószerek és a ciszplatin, továbbá a herék sugárterhelése is férfi meddőséghez vezethetnek. A hereszövet kifejezetten érzékeny a sugárkezelésre, különösen a germinális sejtek. 4 Gy-nél nagyobb dózis visszafordíthatatlanul károsítja a csírasejteket. A Leydig-sejtek 20 Gy felett károsodnak [15]. Emellett egyes onkológiai műtétek mellékhatásaként sérülhet a spermatranszport funkciója, és ejakulációs zavar is létrejöhet.

A cranialis besugárzás károsan hathat a hypothalamo-hypophysis-gonád tengely működésére, ezáltal károsan befolyásolja a pubertás alakulását, majd a reprodukciós funkciókat úgy férfiakban, mint nőkben.

A fertilitásmegtartás lehetőségei

Daganatos betegségek esetén a meddőségi specialista orvosnak a fő feladata ivarsejteket, embriót vagy gonádszövetet nyerni a későbbi sikeres felhasználás reményében. Az egyetlen bizonyított lehetőség férfiak esetén az ejakulációval vagy sebészi módszerrel nyert spermium fagyasztva tárolása. Ennek megvalósíthatósága a páciens nemi érettségétől függ. Ha ejakulátumnyerésre nincs lehetőség, epididymispiráció vagy sebészi spermiumnyerés jön szóba. Gyakran a rák diagnózisa esetén a sperma minősége nem megfelelő. Az asszisztált reprodukciós technikák birtokában, különösen intracitoplazmatikus spermium injekció (ICSI) módszerével akár egyetlen eja-

kuláció során gyűjtött sperma elég lehet a későbbiekben saját biológiai gyermek fogantatására. A legtöbb esetben a maszturbáció során nyert spermium fagyasztva tárolása etikai problémát nem vet fel.

Nők esetében a fertilitásmegtartás lehetőségei nehezebbek, mint férfiak esetén. A módszerek nagy része késlelteti a rákbetegség definitív kezelését, ami bizonyos esetekben nem megengedhető. Különösen nehéz a helyzet olyan nőbetegek esetén, akiknek nincs partnerük vagy donorspermium lehetőségével szeretnének élni.

Az alábbiakban áttekintjük a rendelkezésre álló és még vizsgálat tárgyát képező módszereket.

Petesejt- vagy embrió-cryopraeservatio

Az utóbbi évtizedben bevezetett és a mindennapos gyakorlat részévé vált vitrifikáció (gyors fagyasztás) módszerrel a petesejt- és embrió túlélési mutatók, illetve a klinikai eredmények drámai javulását tapasztalták. A módszert mi sem jellemzi jobban, mint az a tény, hogy a korábbi fagyasztásos módszerrel körülbelül 60%-os, míg a vitrifikációs módszerrel 78–100%-os embrió túlélést írnak le.

A petesejt- vagy embrió-cryopraeservatio (fagyasztás) hasonló gyakorlati lépéseket tesznek szükségessé, amelyek általában kettő–négy hetet vesznek igénybe, tehát ennyivel késleltetjük a diagnózistól a rák kezelését. *In vitro* fertilizációs (IVF) intézetben petesejtérést elősegítő gyógyszereket adagolnak, majd intravénás analgeszában, ultrahangvezérelt transvaginalis punkció során petesejteket aspirálnak az érett tüszőkből.

Nehezséget jelenthet az olyan páciensek esete, akiket hormonszenzitív malignus tumoral diagnosztizáltak. Ugyanakkor biztató tanulmányok jelentek meg a stimulációs kezeléssel párhuzamosan folytatott ösztrogénblokkoló kezeléssel (tamoxifen vagy letrozol) kapcsolatosan [16].

Petesejt-cryopraeservációt követően első szülést 1986-ban, majd cryopraeservatio után ICSI-módszerrel kialakult terhességet, illetve első szülést csak rá 11 évre, 1997-ben közölték [17, 18]. Petesejtfagyasztás esetén az aspirált petesejteket fertilizáció nélkül lefagyasztják. Azok a petesejtek, amelyeket nem fertilizáltak, a fagyasztásos eljárás során sokkal érzékenyebbek, ezáltal a későbbi teherbe esési ráta alacsonyabb. A későbbi petesejt-felolvasztás során a teherbe esési arány csak 2%. Költségvonzata hasonló, mint az embrió-cryopraeservaciónál.

Napjainkig egyetlen retrospektív kohorsz tanulmányban hasonlították össze a vitrifikált és friss petesejtekkel végzett IVF-ciklusokból fogant terhességek szülészeti és perinatológiai eredményeit. Nem találtak különbséget a terhességi komplikációkban, beleértve a szülészeti, perinatális és gyermekágyi időszakot. A vitrifikációs csoportban viszont nagyobb arányban végeztek invazív beavatkozásokat, így chorionboly-mintavételt és amniocentesist. Ebben a csoportban a lány utódok nagyobb számát is leírták [19].

Az embrió-cryopraeservatio – amit először 1983-ban végeztek sikeresen és írtak le [20] – esetén az aspirált petesejtet IVF-módszerrel, spermiummal fertilizálják, ezt követően történik a fagyasztás. Ebben az esetben jelenthet problémát a partnerrel nem rendelkező vagy donorspermium-igényű nőbetegek esete. Donorspermium ugyan használható, de ez sokak számára nehezen elfogadható. Ezzel a módszerrel a sikerességi arány 20–25%.

Egy tanulmányban 6623 újszülött adatait feldolgozva, akik részben fagyasztott, részben friss embrióval történt IVF útján fogantak, nem találtak különbséget a perinatalis mortalitásban, ugyanakkor a vitrificációs csoportban a retardáció esélyét alacsonyabbnak, a nagyobb születési súly esélyét magasabbnak találták [21].

Mind nagyobb tért hódít az „IVF-ciklus-szegmentációs” módszer, ami során úgynevezett antagonisták ciklusban a végső petesejtérést GnRH-agonistával indukálják, majd az összes aspirált petesejtet és/vagy embriót fagyasztva tárolják (első szegmens), majd egy későbbi ciklusban juttatják vissza a méhüregbe (második szegmens) [22].

Petefészekszövet-cryopraeservatio és -transzplantáció

A petefészekszövet-fagyasztás módszere még vizsgálatok tárgyát képezi, csak korlátozott számú élveszületési eredményeket publikáltak. A metodika óriási előnye, hogy olyan fiatal lányoknál is kivitelezhető, akik még a pubertáskort nem érték el a rák diagnózisának idején. Általában laparoszkópia során a petefészek corticalis állományának több kicsiny szeletét vagy a petefészek egyharmadát-kétharmadát, vagy ritkán az egész állományát eltávolítják [23]. Bármelyik módszert is választják, figyelembe kell venni, hogy a primordialis tüszők a mesotheliumtól legalább 0,8 mm-re találhatók.

A petefészekszövet eltávolítására laparoszkópos olló vagy szike használható a primordialis tüszők károsodásának kivédésére, elektromos eszköz nem. Az eltávolított szövet seb felszínét vagy nem kezelik, vagy fibrinragasztót használnak, vagy heparinos sóoldattal vonják be [24]. A visszamaradt ovarialis szövet vérzéscsillapítására felszínes bipoláris elektromos koaguláció használható. A transzplantáció végezhető azonnal vagy a szövet fagyasztását követően – megvárva a beteg gyógyulását – a szövetet felolvastva, később. A transzplantáció történhet autotranszplantáció módszerével, amikor a betegbe juttatják vissza a friss vagy a felolvastott szövetmintákat. Ennek is több célszere lehet. Egyrészt orthotopicusan az eredendő helyére, a petefészekbe (azonos oldali vagy ellentétes oldali), másrészt heterotopicusan egyéb lokalizációkba, így például a kismedencei peritoneumba vagy a könnyen hozzáférhető alkarba juttathatják vissza a szövetmintákat. Az újra működőképes petefészekszövetmintákból orthotopicus transzplantáció esetén akár spontán teherbe esés is előfordulhat vagy más módszer esetén a belőlük kinyert petesejtek később IVF-módszer-

rel fertilizációra felhasználhatók. Egyelőre ezzel a petefészek-transzplantációs módszerrel sikerült még csak újszülöttet világra hozni.

Másik módszernek a xenotranszplantáció kínálkozik, amikor más fajba (általában egér) történhet a petefészekszövet-átültetés, de ez számos nyilvánvaló etikai problémát felvet.

Újabb biztató eljárásnak kínálkozik az „*in vitro* maturation” módszere, amelynek során a petefészekszövetet labor körülmények között érlelik, stimulálják, majd az érett petesejteket használják fel a megtermékenyítéshez [25]. Ezzel a módszerrel már több sikeres élveszületésről számoltak be egerek és szarvasmarhák esetén, de humán sikeres eredményről még nem.

Petefészek-eredetű malignus folyamat esetén a módszer nem végezhető.

Spermium- és hereszövet-cryopraeservatio

A sperma-cryopraeservatio évtizedek óta széles körben alkalmazott eljárás, úgy daganatos fiatal férfiak, mint aszisztált reprodukciós programban szereplő fiatal párok esetén. Mind nagyobb irodalma van annak, hogy serdülőkorú fiúk esetén is ez az elsőnek választandó módszer. A leggyakrabban spermiumtárolást indokoló malignus betegségek a heretumorok, a Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphomák, a leukaemia és a csonttumorok. A sperma minősége függ az életkortól és a tumor típusától [26].

A heretumorok különös jelentőséggel bírnak abból a szempontból, hogy a rák diagnózisának időpontjában a sperma mennyiségi és minőségi paraméterei jelentősen rosszabbak, így oligozoospermia az esetek 60%-ában, azoospermia 14%-ban, ejakulációs képtelenség 5%-ban fordul elő. Ezzel szemben a lymphomás és leukaemiás betegek 60%-a normozoospermias, és azoospermia csak 3%-ban diagnosztizálható [27].

A mintaadás általában maszturbáció útján történik, de a pénisz vibrációs stimulációja vagy a végbélen keresztül történő elektrostimuláció útján is kivitelezhető. Alternatív módszer a heréből (testicularis spermium extrakció – TESE) vagy mellékheréből (microepididymalis spermium aspiráció – MESA) történő aspiráció. Amennyiben azoospermia miatt spermiumgyűjtés nem történik és elvégzik az adott rák kezelését, az utána végzett TESE-módszerrel 50%-ban sikerül spermiumot nyerni. Serdülőkorú fiúk esetén a here térfogata korrelál a spermatozoa- vagy spermiumnyerés valószínűségével. Amennyiben a spermiumszám $0,1 \times 10^6$ /ml-nél kevesebb, úgy a cryopraeservatio sikeressége kérdéses. A fagyasztott spermiummal később történt IVF sikerességi mutatói hasonlóak, mint a standard IVF során [28].

Kísérleti stádiumban van a serdülőkor előtti fiúknál lehetséges módszerként alkalmazható hereszövet- vagy a spermatogonikus őssejt (SSC) cryopraeservatio, későbbi fertilitásuk megőrzésére, gonadotoxikus kezelés vagy bizonyos genetikai eltérések esetén. Jelenleg állatkísérletek

folynak e területen. Mindenesetre az SSC tűnik a legígéretesebb módszernek, amelynek során herebiopsziás mintákból kivonják az őssejteket, majd a későbbiekben a rete testis állományába injektálják. Másik módszer a hereszövet-cryopraeservatio, aminek elméleti előnye az, hogy a csírsejt és szomatikus sejt integritását megőrzik. Autológ transzplantáció során a korábban eltávolított, majd mélyfagyasztott mintát a későbbiekben a herébe vagy ectopiás helyre juttatják vissza. A hererák esetén mindkét esetben felvetődik a residualis tumorsejtek visszajuttatásának lehetősége, ezért nemzetközi ajánlások alapján nem végezhetők. Az esetleges tumoros sejtek transzplantációjának elméleti kiküszöbölésére kutatják az *in vitro* spermatogenesis lehetséges módszerét is [29].

Oophoropexia (petefészek-transzpozíció)

A petefészek nagyon sugárszenzitív szervek. Állatkísérletekben a sugár hatására a petefészekszövet direkt DNS-károsodását és a nyugalomban lévő primordialis és fejlődő tüszők indukált apoptózisát írták le. Tehát a nyugvó és aktív sejtpopulációkra is káros hatású. Sugárkezelés esetén a petefészek-funkció megtartása három tényezőtől függ, ezek: a beteg életkora, a petefészeket ért sugárdózis és esetlegesen párhuzamosan adott kemoterápiás kezelés. Ismert tény, hogy petefészek-tumor esetén a TD₅₀ 2 Gy, így a sugárkezelés véglegesen károsíthatja a petefészek-funkciót, és korai menopauzát okozhat. Az is ismert, hogy a hypothalamo-hypophysis tengelyt ért sugárkárosodás (például craniospinalis irradiáció medulloblastoma esetén) súlyosan károsítja a későbbi fertilitást lányokban, 50–70%-ban oligomenorrhoea és alacsony ösztrogénszint alakul ki. Ismert a sugárkezelés egyéb belső nemi szervet is érintő káros hatása: endometrium-atrophiát, uterusfibrosist, cervicalis stenosis, vaginalis synechiát vagy fistulát okozhat.

Az oophoropexia akkor végzendő, ha a medencében elhelyezkedő tumor vagy nyirokcsomó-régió irradiációs kezelését tervezik. Ez a fajta beavatkozás javasolható nőgyógyászati daganatok esetén, hematológiai daganatok miatt, mint például Hodgkin-lymphomában, a cauda equina ependymoma és anorectalis rák esetén. A kirekesztő módszerrel a petefészek-funkció fennmaradását írták le kismencedei irradiáció után. A műtét során az egyik vagy mindkét petefészeket az irradiációs mezőből kirekesztik. A szabály az, hogy a besugárzási mezőtől való távolság legalább 3 cm legyen [30].

Ez a beavatkozás történhet a malignus daganat miatt tervezett műtét során vagy a laparoszkópia módszerével olyan esetekben, ahol primeren nem műtétet terveznek. Utóbbi esetben a hospitalizációs és felépülési idő kevesebb, így a definitív daganatos kezelés alig halasztódik. A transzpozíció helyének adódik a Douglas-üreg vagy a lateralis subcutan régió, intraperitonealis vagy extraperitonealis fixáció a psoasizomhoz és a paracolicus árokba történő transzpozíció [31].

A szokásos műtéti kockázatok mellett meg kell említeni a petevezető-infarktust, petefészekciszta lehetőségét, a krónikus alhasi fájdalmat vagy a petefészek-migrációt az eredeti helyére, mint szövődeményeket.

Ezt a módszert már több évtizede végzik, ugyanakkor a későbbiekben fiziológiásan működő petefészekkel kapcsolatos sikerességi végpont igen szélsőséges eredményeket mutat, 16–90%. Ennek magyarázata részben a petefészek esetleges romló keringési viszonyaiban, részben a későbbi sugárkezelés során a besugárzási mezőből esetlegesen kívül eső irradiációs szóródásban keresendő. Bizonyos esetekben, a gyógyulást követően, a fertilizáció tervezésekor szükségessé válhat újabb műtét a petefészek élettani pozíciójának visszaállítására, különösen, ha IVF-program válik szükségessé.

Radikális trachelectomia és konzervatív sebészet

A radikális trachelectomia (RT) alternatív módszere a standard radikális hysterectomiának, korai stádiumú méhnyakrák esetén [32]. Becslések szerint a 40 éves kor alatt diagnosztizált méhnyakrákos esetek mintegy 50%-ában választható ez a fertilitásmegtartó műtéti módszer. Trachelectomia során csak a méhnyak kerül eltávolításra, a méhtest nem, amit korai stádiumú (IA1, IA2 és IB1) méhnyakmalignoma esetén végezhetünk, amikor ideálisan a tumor mérete <2 cm. A műtét kivitelezhető hüvelyi (VRT) vagy hasi megközelítésből (ART). Előbbi esetben laparoszkópos kiegészítő műtét is szükséges a lymphadenectomia elvégzéséhez. A műtét 1995-ös eredeti leírása óta [33] több mint 1000 ilyen esetet közöltek, mintegy 250 élveszüléssel [34].

A VRT-vel járó morbiditás alacsony, a recidívaarány 4,2–5,3%, a mortalitási 2,5–3,2%. A későbbi teherbe esési arány 41–79%, a második trimeszteri vetélés előfordulása az átlagpopuláció kétszerese, a koraszülés 30%-os valószínűségű. Infertilitás az esetek mintegy harmadában fordul elő. Ezek fő oka a cervicalis faktorról hozhatók összefüggésbe (cervicalis stenosis, csökkent cervicalis nyák, összenövés a műtét után és szubklinikai salpingitis) [35].

Az utóbbi években egyre több közlés lát napvilágot a laparoszkópos radikális trachelectomia (LRT) kedvező eredményeiről. A tumorrecidíva-arányt 2,9%-nak találták, szemben a VRT 4,2–5,3%-os és az ART 3,8%-os eredményeivel. A tumorrecidíva szempontjából legfontosabb kockázati tényezőnek a primer tumor 2 cm-nél nagyobb méretét találták. Laphám- vagy hengerhám-eredetű méhnyakrák esetén a recidívaarányt hasonlóan észlelték (2,8% vs. 2,9%). A teherbe esési arány is a legjobb LRT esetén (78%), szemben a VRT 52,8%-os és az ART 59,3%-os eredményeivel. A további terhességi mutatókat tanulmányozva azt találták, hogy a vetélés- és a koraszülés-kockázat VRT esetén 24%, illetve 24,7%; ART esetén 24%, illetve 38,7%; LRT esetén 28,8%, illetve 24% [36, 37].

Ezeknél a betegeknél cerclage-műtét (méh alsó pólusának zárása) is szükségszerű a vetélés és koraszülés kockázatának csökkentésére. További technikai javaslat az uterinalis erek kímélete a radikális műtét alatt, megőrizve a méh megfelelő vérellátását és a későbbi placentalis perfúziót. A terhesség első 16 hetében különös gondot kell fordítani a bakteriális vaginosis kizárására, és szükség esetén hüvelyi vagy szisztémás antibiotikumot kell adni.

Ennek ellenére természetesen nagyobb az esélye a késő terhességi vetélésnek és koraszülésnek, és annak is, hogy méhnyak hiányában *in vitro* fertilisatio válik szükségessé. Minden esetben magas kockázatú terhesként kell kezelni az ilyen páciens, és terhességét császármetszéssel kell befejezni.

Egyéb konzervatív műtéti módszerként említhető a méhnyak-conisatio, amelynek során a teljes méhnyak helyett csak a portio vaginalis cervicis uteri kerül eltávolításra. A módszer vonatkozásában mindenképpen a klaszikus szikével történő conisatiót javasolják, szemben az elektromos kacsával végzett conisatióval (LEEP). Ennek a módszernek a létjogosultságát az adja, hogy conisatiós műtétek után végzett radikális trachelectomia során 65%-ban nem találtak residualis tumort. Ezt figyelembe véve csak igen korai stádiumú méhnyakrák esetén (IA1) ajánlható. Vizsgálatok folynak IA2–IB1 stádium esetén a conisatio elégségességéről, amennyiben a primer laesio lymphovascularis tereit nem érintő és nem alacsonyan differenciált folyamatról van szó, kiegészítve a módszert laparoszkópos lymphadenectomiával [38, 39].

Hasonlóan, komplex atípusos endometrium-hyperplasia és korai stádiumú grade (G) I méhtestrák esetén nagy dóziszú progeszteron (leggyakrabban medroxiprogesteron) -kezelést igen jó eredményekkel alkalmazták. A teljes remisszió hyperplasia esetén 65,8%, korai endometriumcarcinoma esetén 48,2% volt (1–18 hónap nyomon követés mellett). A recidívaarány 23,2%-nak és 35,4%-nak adódott. Terhességet az előbbi csoportban 41,2%-ban, illetve 34,8%-ban tapasztaltak [40, 41].

Egyetlen petefészket érintő malignus tumor esetén felvetődhet a radikális műtét (méheltávolítás mindkét oldali adnexummal, peritonealis mosás, omentectomia, peritonealis biopszia, lymphadenectomia) helyett az ellenoldali petefészkek és méh visszahagyása műtét során. Borderline, csírasejt-, stroma- és I. stádiumú, G1 epithelialis petefészektumor esetén fogalmazódhat meg a konzervatív műtét lehetősége. Tanulmányok hasonló túlélési mutatókról számoltak be, mint radikális műtét esetén. Az ötéves túlélési és tumormentes túlélési adatokat összehasonlítva konzervatív műtét során 90,8%-nak, illetve 87,8%-nak, radikális műtét esetén 88,3%-nak, illetve 84,4%-nak találták [42].

Mindezen korábban említett módszerek csak korai stádiumú malignus tumor esetén javasolhatók, ugyanakkor mindenképpen igen nagy jelentőséggel bírnak a fertilitásmegtartás vonatkozásában.

Uterustranszplantáció

A valamilyen okból méhüket elvesztett páciensek esetében korábban gyermekvállalásra a béranyaság vagy az örökbefogadás volt a járható út. Napjainkban ugyanakkor a méh transzplantációjával kapcsolatosan jelennek meg biztató tanulmányok, amelyek reményt nyújthatnak nemcsak a biológiai anyaságra, de a várandós állapot megélésére is ezeknél a pácienseknél. Napjainkig 13 ilyen beavatkozást végeztek, legtöbbit egy svéd munkacsoport tagjai, akik sikeres élveszülésről is beszámoltak [43, 44].

Ugyan a kezdeti méhtranszplantációs beavatkozásokat méhagenesia (Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser-szindróma) esetén végezték, de fiatalon elszenvedett onkológiai okból történt méheltávolítás esetén is alternatív módszert jelenthet a jövőben. Onkológiai előzményű betegek esetén azt kell figyelembe venni, hogy a transzplantáció után alkalmazott immunszuppresszív kezelés a tumorrecidíva lehetőségét hordozza.

Adjuváns gyógyszeres kezelés – GnRH-agonisták

További módszerként említhető a fertilitásmegtartás vonatkozásában a gonádok gyógyszeres védelme. Ez a teória abból a tényből ered, hogy a csírasejtek, hasonlóan a tumorsejtekhez, igen nagy affinitással osztódnak és reprodukálódnak, de ugyanakkor a kemoterápiás kezelések során sokszor véglegesen károsodnak. Amennyiben olyan gyógyszereket alkalmazunk, amelyek képesek ezeknek a sejteknek a működését gátolni vagy leállítani, a gonádok mesterségesen leállított anyagcseréje csökkenti a kemoterápia gonadotoxikus hatását. Kísérletek folytak gonadotrop releasing hormon (GnRH) -agonista és -antagonista gyógyszerekkel, illetve orális antikoncepciensekkel (fogamzásgátló tabletta) kapcsolatban is. A tanulmányok igen kis esetszámmal vegyes eredményekről számoltak be.

Kezdetben a GnRH-analógok szerepét tanulmányozták egerekben, amelynek során kifejezett védőhatást találtak ciklofoszfamidkezelés során. Ugyanakkor azt találták, hogy az emberi petefészkek kisebb számban tartalmazza az ovarialis GnRH-receptorokat, így a védőhatás kérdéses [45].

Az utóbbi időben viszont a GnRH-agonisták szerepét tanulmányozták, és meggyőzőnek találták védőhatásukat kemoterápiában részesülő emlőcarcinomás betegnél, amit több tényezővel magyaráznak: 1. A hypogonadotrop állapot csökkenti a differenciálódás stádiumába kerülő primordialis tüszők számát, amelyek kifejezetten szenzitívek a kemoterápiára. 2. A hypooestrogen állapot csökkenti a petefészkek perfúzióját, így kevesebb gyógyszer jut az ovariumokba; a GnRH-agonisták direkt hatása a petefészkekre, amelyek függetlenek a gonadotropinszinttől. 3. A GnRH-analógok stimulálnak egy intragonadalis antiapoptoticus molekulát, a sphingosine-1-phosphat-ot. 4. A GnRH-agonistáknak valószínűleg védőszerepük van a petefészkekcsíra-, őssejtvonalra [46].

Nagy randomizált tanulmányok tervezésével meghatározható lenne ezeknek a gyógyszereknek a biztos hatékonysága.

Megbeszélés

Fiatal életkorban a rákos betegség diagnózisával sújtott betegeknek nemcsak szembesülniük kell magával a betegséggel, ami örökre megváltoztathatja egész gyermekkorukat, az életükkel kapcsolatos terveiket, karrierlehetőségeiket, hanem a későbbiekben fertilitási esélyük is jelentősen veszélybe kerül. Emellett a hormonszenzitív szervek és azok hormonális támogató rendszerének sérülése nemcsak az egyén egész életére kiható egészségügyi, hanem életminőségbeli nehézségeket is okoz. A rákos betegség mellett számos nem rosszindulatú betegség és állapot, valamint az ezekkel járó kezelések is negatívan befolyásolják a reprodukív funkciókat [47, 48].

Fontos egy átfogó terv készítése a betegség és annak kapcsán tervezett terápia során, figyelembe véve a későbbi fertilitás és endokrin funkciók egészség megőrzését, mérlegelve az ennek kapcsán adódó esetleges terápiás időbeli eltolódás negatív hatásait az alapbetegség lehetőség szerinti minél biztosabb gyógyulásához.

Algoritmusként használhatjuk a következőket: fiatal felnőtt nőknél – amennyiben az onkológiai kezelés kettő–négy hetet halasztható – a petesejt- és embrió-cryopraeservációt ajánlhatjuk. Ha a kezelés nem halasztható, úgy a petefészekszövet-mintavétel és -fagyasztás az egyetlen javasolható eljárás. Pubertáskor előtt az utóbbi az egyetlen szóba jövő módszer. Bármelyik módszert is választjuk, párhuzamosan a GnRH-agonista kezelést mihamarabb el kell kezdeni. Sugárkezelés tervezése esetén előtte a petefészek-transzpozíciót javasolhatjuk.

Fiatal férfiak esetén a spermium-cryopraeservatio jól bevált módszer. Férfi pubertáskor előtt a hereszövet-mintavétel és -fagyasztás az egyetlen megkísérélhető eljárás.

A reprodukív egészségről szóló diszkusszió egy fertilitást veszélyeztető betegség vagy terápia kapcsán meglehetősen komplex, amely több témakört is érint; így a biológiát, az egészségügyi menedzsmentet, az egészségügyi hozzáférést, a reprodukív jogokat, etikai, szociális, morális, kulturális, vallási és személyes tényezőket. Az erről való közös gondolkodás is több résztvevőt feltételez; magukat a pácienseket, a kezelő személyzetet, a szülőket, a partnereket vagy akár a nyilvánosságot, a politikusokat, a szóvivőket és a médiát [49].

Egy évtizede az Amerikai Egyesült Államokban már ismert volt a rákos betegségekkel kapcsolatos fertilitásmegtartás lehetősége, de nem volt szervezett irányítása ezeknek a betegeknek. Egy-egy eset kapcsán az adott orvos ambícióján, lelkiismeretén és kvalitásain múlott, hogy megszervezze az onkológiai kezelés elkezdése előtt a fertilitásmegtartásra való felkészülést. Ennek intézményes szintű megszervezése *Teresa K. Woodruff* nevéhez fűződik, aki 2005-ben létrehozta az Oncofertility Consortiumot (<http://oncofertility.northwestern.edu>), és

megalkotta a kifejezést: onkofertilitás. A kezdeti lépések ugyan az Egyesült Államokban kezdődtek, de mára már világszerte találhatunk intézeteket, amelyek felvállalták ezeknek a betegeknek a széles körű ellátását [50].

Emellett számos irányelv, protokoll létezik szerte a világban, amely segít az orvosoknak a fertilitásmegtartás és rehabilitáció kérdésében (<http://oncofertility.northwestern.edu/ODT-web-portal#guidelines>).

Ugyan Magyarországon a fertilitásmegtartás kérdése még kevésbé kidolgozott, az orvosok és laikusok számára egyaránt alig ismert terület, már néhány hazai intézetben is foglalkoznak ilyen betegek kezelésével.

Összefoglalásunk célja az, hogy megismertesse a kollégákat az onkofertilitás fogalmával, és felhívja a figyelmet a rosszindulatú betegségben szenvedők életminőségének javítására, a fertilitás megőrzésének lehetőségével. Később, de mihamarabb szélesebb körben foglalkoznunk kell a problémával, és ki kell dolgoznunk annak módját, hogy a fiatal onkológiai betegek ellátásának szerves részét képezze a fertilitás megtartására való törekvés. E tevékenység optimális esetben olyan szakember közreműködését jelenti, aki a meddőség kezelésében teljes körű jártassággal bír.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: S. T.: A téma felvetése. S. T., P. R.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al.*: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, 136, 359–386.
- [2] *DeSantis, C. E., Lin, C. C., Mariotto, A. B., et al.*: Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.*, 2014, 64(4), 252–271.
- [3] *American Cancer Society*: Cancer facts and figures 2015. American Cancer Society, Atlanta, GA, 2015.
- [4] *Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., et al.*: Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer death. *CA Cancer J. Clin.*, 2011, 61(4), 212–236.
- [5] *Woodruff, T. K.*: The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility. *Cancer Treat. Res.*, 2007, 138, 3–11.
- [6] *Jeruss, J. S., Woodruff, T. K.*: Preservation of fertility in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 902–911.
- [7] *Ellison, L. F., Wilkins, K.*: An update on cancer survival. *Health Rep.*, 2010, 21, 55–60.
- [8] *Hickey, M., Peate, M., Saunders, C. M., et al.*: Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum. Reprod. Update*, 2009, 15, 323–339.
- [9] *White, Y. A., Woods, D. C., Takai, Y., et al.*: Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat. Med.*, 2012, 18, 413–421.

- [10] *Duncan, F. E., Jozefik, J. K., Kim, A. M., et al.*: The gynecologist has a unique role in providing oncofertility care to young cancer patients. *US Obstet. Gynecol.*, 2011, 6, 24–34.
- [11] *Hobbie, W. L., Ogle, S. K., Ginsberg, J. P.*: Fertility concerns for young males undergoing cancer therapy. *Semin. Oncol. Nurs.*, 2009, 25, 245–250.
- [12] *Molnár, Zs., Benyó, M., Bazsáné Kassai, Zs., et al.*: Influence of malignant tumors occurring in the reproductive age on spermiogenesis: Studies on patients with testicular tumor and lymphoma. [Reproduktív korban előforduló daganatok hatása a spermiogenezisre: heredaganatos és lymphomás betegek vizsgálata.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(33), 1306–1311. [Hungarian]
- [13] *Gracia, C. R., Sammel, M. D., Freeman, E., et al.*: Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil. Steril.*, 2012, 97(1), 134–140.
- [14] *Bath, L. E., Wallace, W. H. B., Shaw, M. P., et al.*: Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum. Reprod.*, 2003, 18(11), 2368–2374.
- [15] *Wallace, W. H., Anderson, R. A., Irvine, D. S.*: Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.*, 2005, 6(4), 109–218.
- [16] *Balkenende, E. M., Dabhan, T., Linn, N. G., et al.*: A prospective case series of women with estrogen receptor-positive breast cancer: levels of tamoxifen metabolites in controlled ovarian stimulation with high-dose tamoxifen. *Hum. Reprod.*, 2013, 28(4), 953–959.
- [17] *Chen, C.*: Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*, 1986, 327(8486), 884–886.
- [18] *Porcu, E., Fabbri, R., Seracchioli, R., et al.*: Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertil. Steril.*, 1997, 68, 724–726.
- [19] *Cobo, A., Serra, V., Garrido, N., et al.*: Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil. Steril.*, 2014, 102, 1006–1015.
- [20] *Trounson, A., Mohr, L.*: Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*, 1983, 305, 707–709.
- [21] *Kato, O., Kawasaki, N., Bodri, D., et al.*: Neonatal outcome and birth defects in 6623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2012, 161, 46–50.
- [22] *Blockeel, C., Drakopoulos, P., Santos-Ribeiro, S., et al.*: A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis. *Hum. Reprod.*, 2016, 31(3), 491–497.
- [23] *Fancsovits, P., Urbancsek, J., Főnyad, L., et al.*: First attempts in the introduction of cryopreservation of ovarian tissues. [Kezdeti tapasztalataink a petefészekszövet-fagyasztás bevezetésével.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(49), 1947–1954. [Hungarian]
- [24] *Silber, S., Kagawa, N., Kuwayama, M., et al.*: Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil. Steril.*, 2010, 94, 2191–2196.
- [25] *Park, C. W., Lee, S. H., Yang, K. M., et al.*: Cryopreservation of in vitro matured oocytes after ex vivo oocyte retrieval from gynecologic patients undergoing radical surgery. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 2016, 43(2), 119–125.
- [26] *Daudin, M., Rives, N., Walschaerts, M., et al.*: Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of French national sperm banking network (CECOS). *Fertil. Steril.*, 2015, 103, 478–486.
- [27] *Kliesch, S., Kamischke, A., Cooper, T. G., et al.*: Cryopreservation of human spermatozoa. In: Nieschlag, E., Behre, H. M., Nieschlag, S. (eds.): *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010, 505–520.
- [28] *Freour, T., Mirallie, S., Jean, M., et al.*: Sperm banking and assisted reproductive outcome in men with cancer: a 10 years experience. *Int. J. Clin. Oncol.*, 2012, 17, 598–603.
- [29] *Picton, H. M., Wyns, C., Anderson, R. A., et al.*: A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum. Reprod.*, 2015, 30, 2463–2475.
- [30] *Rasool, N., Rose, P. G.*: Fertility-preserving surgical procedures for patients with gynecologic malignancies. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, 53, 804–814.
- [31] *Blinson, J. L., Doherty, M., McDay, J. B.*: A new technique for ovarian transposition. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1984, 159, 157–160.
- [32] *Martin, X. J., Goffier, F., Romestaing, P., et al.*: First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation. *Gynecol. Oncol.*, 1999, 74, 286–287.
- [33] *Dargent, D., Mathevet, P.*: Schauta's vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1995, 9(4), 691–705.
- [34] *Speiser, D., Mangler, M., Kohler, C., et al.*: Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, 21, 1635–1639.
- [35] *Plante, M.*: Vaginal trachelectomy: an update. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 111, 105–110.
- [36] *Park, J. Y., Kim, D. Y., Suh, D. S., et al.*: Reproductive outcomes after laparoscopic radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *J. Gynecol. Oncol.*, 2014, 25(1), 9–13.
- [37] *Lu, Q., Liu, C., Zhang, Z.*: Total laparoscopic radical trachelectomy in the treatment of early-stage cervical cancer: review of technique and outcomes. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2014, 26(4), 302–307.
- [38] *Shepherd, J. H.*: Cervical cancer. Best practice and research. *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2012, 26(3), 293–309.
- [39] *Willows, K., Lennox, G., Covens, A.*: Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol. Oncol. Res. Pract.*, 2016, 21, 3–9.
- [40] *Gunderson, C. C., Fader, A. N., Carson, K. A., et al.*: Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecol. Oncol.*, 2012, 125, 477–482.
- [41] *Parlakgumus, H. A., Kilicdag, E. B., Simsek, E., et al.*: Fertility outcomes of patients with early stage endometrial carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2014, 40, 102–108.
- [42] *Kajiyama, H., Shibata, K., Mizuno, M., et al.*: Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison those undergoing radical surgery. *Br. J. Cancer*, 2011, 105, 1288–1294.
- [43] *Brannstrom, M., Johannesson, L., Dahm-Kabler, P., et al.*: First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil. Steril.*, 2014, 101, 1228–1236.
- [44] *Brannstrom, M., Johannesson, L., Bokstrom, H., et al.*: Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*, 2014, 385, 607–616.
- [45] *Glode, L. M., Robinson, J., Gould, S. F.*: Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet*, 1981, 317(8230), 1132–1134.
- [46] *Hickman, L. C., Valentine, L. N., Falcone, T.*: Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a review of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016, 215, 415–422.
- [47] *Wallace, W. H., Smith, A. G., Kelsey, T. W., et al.*: Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.*, 2014, 15(10), 1129–1136.
- [48] *Hirshfeld-Cytron, J. E., Duncan, F. E., Xu, M., et al.*: Animal age, weight and estrus cycle stage impact the quality of in vitro grown follicles. *Hum. Reprod.*, 2011, 26(9), 2473–2485.
- [49] *Woodruff, T. K., Zoloth, L., Campo-Engelstein, L., et al.*: Oncofertility: ethical, legal, social and medical perspectives. Preface. *Cancer Treat. Res.*, 2010, 156, 5–7.
- [50] *Ataman, L. M., Rodrigues, J. K., Marinho, R. M., et al.*: Creating a global community of practice for oncofertility. *J. Glob. Oncol.*, 2016, 2(2), 83–96.

(Sápy Tamás dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: sapytamás@gmail.com)