A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
a daganatos nőbetegek termékenységének megőrzéséről

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002286
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 év

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Humán reprodukciós Tagozat**
   Dr. Sipos Miklós, szülészet-nőgyógyászat, Szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika szakorvosa, elnök, társszerző

2. **Onkológia és sugárterápia Tagozat**
   Prof. Dr. Polgár Csaba, klinikai onkológia; sugárterápia szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Vesztergom Dóra, szülész-nőgyógyász, endokrinológus, társszerző, kapcsolattartó
Dr. Novák Zoltán szülész-nőgyógyász, nőgyógyászati daganatsebész, társszerző
Dr. Székely Borbála klinikai onkológus, társszerző
Dr. Masszi András belgyógyász, haematológus, társszerző
Dr. Pintér Tamás onkoradiológus, társszerző
Dr. Rubovszky Gábor, belgyógyász szakorvos, klinikai onkológus, társszerző
Dr. Nánássy László embriológus, társszerző
Dr. Varga Szilvia, klinikai onkológus, sugárterápiás szakorvos, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok)

1. **Szülészet és nőgyógyászat Tagozat**
   Dr. Nagy Sándor, szülészet-nőgyógyászat; klinikai genetika; Szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika, szakorvosa, elnök, véleményező

2. **Csecsemő- és gyerekgyógyászat Tagozat**
   Dr. Bereczki Csaba csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos, csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia. nephrológia; klinikai farmakológia szakorvosa, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra
Független szakértő(k):
Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	infertilitás, onkológiai kezelésben részesülő, reproduktív korú, daganatos nőbetegek
Ellátási folyamat szakasza(i):	elsődleges megelőzés, diagnosztika, terápia
Az érintett ellátottak köre:	
Érintett ellátók köre:	fertilis korú, 14-40 év közötti daganatos nőbeteg
Szakterület:	0400 szülészet-nőgyógyászat
	0403 in vitro fertilizáció
	0406 nőgyógyászat
	1200 klinikai onkológia
	1201 sugárterápia
Ellátási forma:	A1 alapellátás
	J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás
	F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	II.
Egyéb specifikáció	Petefészekszövet- és petesejtfagyasztást végző szakemberek, laboratóriumok

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. **Fogalmak**
   Fertilitásprezerváció: 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.

Fertilitásprezervációs eljárások: A termékenység megőrzését célzó korszerű eljárások technikai alapját a reproduktív sejtek és szövetek krioprezervációja képezi, emellett rendelkezésre állnak olyan eljárások (gyógyszeres petefészek-védelem, gonadális árnyékolás vagy petefészek-transzpozíció), amelyek csökkentik az onkológiai kezelés gonadotoxicitását.

Gonadotoxicitás: Az onkológiai kezelés következtében kialakuló gonadális (petefészek/here) károsodás. A nők esetében a tüszőtartalék csökkenése és károsodása meddőséghez, és korai petefészek-elégtelenséghez vezethet.

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

Petefészekszövet-fagyasztás: A petefészekszövet kéregállományának vagy egy egész petefészek eltávolításával történik. A petefészekszövet fagyasztása és tárolása képzett szakemberek által, speciális eszközökkel rendelkező, erre a célra kialakított laboratóriumban történik, ahol a szövet tárolása a későbbi autológ transzplantációig mellett megoldható.

Petefészek-transzpozíció: *(ovariopexia)* célja a sugárterápia gonadotoxikus hatásának elkerülése. A laparaszkópos műtéti eljárás során a petefészkek felfüggesztésre kerülnek.

Petesejtfagyasztás: A petesejtek krioprezervációja.

2. Rövidítések

ABVD: doxorubicin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin

AC: doxorubicin, ciklofoszfamid

AMH: antimüllerian hormon

ASRM: (American Society for Reproductive Medicine), Amerikai Reprodukciós Medicina Társaság

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

CI: (confidence interval) konfidenciaintervallum

CMF: ciklofoszfamid, metotrexát, 5-fluorouracil

DA-EPOCH: dose adjusted etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, dózisfüggő etopozid, prednizolon, vinkrisztin, ciklofoszfamid, doxorubicin

dd: dose-dense, dózissűrűség

EC: epirubicin, ciklofoszfamid

EP: etopozid, ciszplatin

ESHRE: (European Society of Human Reproduction and Embryology), Európai Reprodukciós és Embriológiai Társaság;

ESMO: (European Society For Medical Oncology), Európai Orvosi Onkológiai Társaság

F: fluoruracil

FOLFOX: folinsav, 5-fluorouracil, oxaliplatin

FSH: follikulusstimuláló hormon

Gy: elnyelt sugárdózis, gray

GnRH: gonadotropinfelszabadító hormon;

GnRHa: a gonadotropinfelszabadító hormon analógja

IVF: in vitro fertilization, in vitro fertilizáció,

LD50: (median lethal dose) medián halálos dózis

MRI: (magnetic resonance imaging), mágnesesrezonancia-képalkotás;

RCOG: (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), Szülészeti és Nőgyógyászok Királyi Testülete

TAC: docetaxel, doxorubicin, ciklofoszfamid

WHO: (World Health Organization), Egészségügyi Világszervezet

3. Bizonyítékok szintjei

A jelen egészségügyi szakmai irányelvben a bizonyítékszintek meghatározása az ESMO irányelv bizonyítékbesorolási rendszerének adaptációjával készült. [1]

Szint	Leírás
I. Szint	≥1 nagy, randomizált kontrollvizsgálat vagy vizsgálatok metaanalízisei
II. Szint	Randomizált kontrollvizsgálatok, amelyekben fennáll az elfogultság gyanúja vagy vizsgálatok metaanalízisei
III. Szint	Prospektív kohorszvizsgálatok
IV. Szint	Retrospektív kohorszvizsgálatok vagy esetkontroll-vizsgálatok
V. Szint	Kontrollcsoport nélküli vizsgálatok, esetleírások és szakértői vélemények

4. Ajánlások rangsorolás

A jelen egészségügyi szakmai irányelvben az ajánlások rangsorolására az ESMO irányelv ajánlásrangsorolási rendszerét alkalmaztuk. [1]

A	Erősen ajánlott
B	Általánosan ajánlott
C	Lehetőség szerint ajánlott
D	Általában nem ajánlott
E	Soha nem ajánlott

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

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. Hazákban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2015–2019 között évente átlagosan 2066 fertilis korú, 40 év alatti nőnél diagnosztizáltak rosszindulatú daganatos megbetegedést. Azon megbetegedések, amelyek onkológiai kezelése gonadotoxikus a petefészkekre, esetleg sugárterápiát igényelnek, nagy valószínűséggel csökkentik a későbbi sikeres fogantatást és kihordott terhesség esélyeit, amely kb. 1400 nő pácienst érint évente. A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter adatai szerint évente 230–250 (0–19 éves) gyermek és serdülő betegszik meg rosszindulatú daganatos megbetegedésben, amelyből kb. 80 lány érintett. A nemzetközi irányelvek ellenére Magyarországon jelenleg nincs országos fertilitásprezervációs hálózat, a betegek irányítása és tájékoztatása nem szervezetten történik, ezért rendkívül kevés páciens jut el a termékenység megőrzését célzó kezelésre.

Az Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottság (ETT-HRB) experimentálisnak tekinti a petefészekszövet-fagyasztást, tehát az eljárás engedélyhez kötött.

2. Felhasználói célcsoport

Nőgyógyászok, meddőségi kivizsgálással foglalkozó szülész-nőgyógyászok, szülészeti szakmai ellátásban részt vevő szakemberek, onkológusok.

A nemzetközi irányelvek mentén minden olyan fertilis korú, 40 év alatti daganatos páciens, akinél még fennáll a további gyermekvállalás igénye, beleértve a fiatalkorú betegeket is, fertilitásprezervációs konzultációra szükséges irányítani, hogy amennyiben indokolt, hozzáférhessen olyan fertilitásprezervációs eljárásokon, melynek alkalmazásával a későbbiekben legnagyobb eséllyel lehet várandós.

A fentiek okán szükséges elérhetővé tenni közfinanszírozottan a petesejtek, valamint a petefészekszövet saját célra történő (későbbi reprodukciós eljárás végzése érdekében) fagyasztását, valamint letételét.

A termékenység megőrzését célzó eljárások alkalmazásával nagymértékben javul a páciensek életminősége, csökken a gyermekvállalással kapcsolatos szorongásuk. A fertilitásprezervációval a fiatal daganatos betegek esélyt kapnak a gyógyulást követően a családalapításra. Lehetővé válik tehát a későbbi anyává válás olyan lányoknál, nőknél, akiknél a daganatos megbetegedést követően a kezelés következtében ez lehetetlen lenne.

A fentiek értelmében szükséges, hogy az ETT-HRB, a jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv mentén a hazai gyakorlatban ne tekintse experimentálisnak a petefészekszövet fagyasztását. A nemzetközi társaságok (ASRM, ESHRE) ajánlásai alapján a petefészekszövet fagyasztása nem kísérleti módszer, a rutin klinikai gyakorlatban ajánlott eljárásnak számít.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:
Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült:

Szerző(k)/Tudományos szervezet:	M. Lambertini, F. A. Peccatori, I. Demeestere, F. Amant, C. Wyns, J.-B. Stukenborg, S. Paluch-Shimo, M. J. Halaska, C. Uzan, J. Meissner, M. von Wolff, R. A. Anderson, K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
Cím:	Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelinesy
Tudományos szervezet:	ESMO
Megjelenés adatai:	Annals of Oncology. 2020; 31: 1664–1678.
Elérhetőség:	https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002098
Cím:	Az infertilitás és subfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2021. év, 4. szám, és módosítás 2021. év 8. szám,
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. A fertilitásprezervációs tanácsadás

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. Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter [2] 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 pácienst érint évente [3].

Ajánlás1
Minden fertilis korú pácienssel ismertetni kell a tervezett onkológiai kezelés termékenységet érintő káros következményeit függetlenül a daganat típusától és stádiumától, a páciens családi állapotától (III, A).
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 [4,5].

Az elmúlt évtizedben az onkoterápiás kezelések utáni élet minősége felértékelődött a kezelések hatékonyságában bekövetkezett jelentős javulásnak köszönhetően [6]. A termékenység megőrzését célzó eljárásokkal alkalmazásával nagymértékben javul a páciensek életminősége, csökken a gyermekvállalással kapcsolatos szorongásuk és a gyógyulást követően esélyt kaphatnak a családalapításra. Az onkológiai diagnózis időpontjában a fertilis korú nők felét foglalkoztatja a kezelés fertilitásra gyakorolt hatása, azonban csak nagyon kevesen kapnak érdemi tájékoztatást a termékenység megőrzését célzó lehetőségekről [7].

Ajánlás2

A fertilitásprezervációs tanácsadásnak minden esetben egyénre szabottnak kell lennie a páciens/pár és a betegségével/ tervezett kezelésével kapcsolatos tényezők figyelembevételével: melyet legfőképp a páciens életkora, klinikai állapota, valamint a kezelés típusa határoz meg (V, A).

A tanácsadásnak foglalkoznia kell a betegség prognózisával, a tervezett kezelések gonadotoxikus hatásával, a kezelés alatt szükséges kontracepcióval, a fertilitás megőrzésével, a jövőbeli kívánt várandóssági esélyekkel, annak biztonságosságával és kimenetelével [4]. A fentiek mellett fontos azon lehetséges eljárások átbeszélése is pl. a GnRH agonisták alkalmazása, melyek a petefészekfunkció megőrzését célozzák azon páciensek esetében, akik gyermeket nem terveznek ugyan, de szeretnék elkerülni a korai menopauza szövődményeit.

A fertilitásprezervációs konzultáció mindig személyre, párkapcsolat esetén mindkét félre szabottan történik, a betegséggel és a tervezett kezeléssel kapcsolatos tényezők figyelembevételével (3. táblázat). A pácienst közvetlenül be kell vonni a döntéshozatali folyamatba, hogy olyan kezelési stratégiát válasszon, amely megfelel az elvárásainak [7].

1. táblázat: A fertilitásprezervációs konzultációt meghatározó tényezők [1]

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

Ajánlás3

A fertilitásprezervációs tanácsadás során a pácienseknek biztosítani kell az írásos formában és/vagy lehetőség szerint online elérhető információs anyaghoz történő hozzáférést (V, A).

Írásos tájékoztatás (XI. Melléklet 1.1 Betegtájékoztató, oktatási anyagok) és/vagy online információs anyaghoz történő hozzáférés biztosítása valamennyi páciens számára szükséges, melyet az orvosi dokumentációban is rögzíteni kell [8,9]. A fertilitás elvesztésének lehetősége a fiatalok többsége számára komoly lelki megterheléssel jár [10,11]. Javasolt a páciensek mentális támogatása, szükség esetén a pszicho-szociális segítségnyújtás megszervezése [8,9].

Ajánlás4

Minden olyan pácienst, aki termékenységét szeretné megőrizni, haladéktalanul a témában jártas meddőségi szakemberhez/centrumba szükséges irányítani (III, A).

Minden olyan fertilis korú pácienst, akinél fennáll a gyermekvállalás igénye, beleértve a fiatalkorú pácienseket is, azonnal fertilitásprezervációval foglalkozó reproduktív szakemberhez, vagy a fertilitásprezerváció területén jártas asszisztált reprodukciós centrumba szükséges irányítani.

A magas szintű ellátás egy országos, fertilitásprezervációs hálózat mentén biztosítható, mely egy ún. multidiszciplináris csoportokban történő együttműködést feltételez. Az onkológusok irányítják a pácienseket a témában jártas meddőségi szakemberekhez. Ezáltal a páciensek pontosabb információt kapnak, és nagyobb arányban jutnak hozzá termékenységmegőrző kezeléshez a daganatellenes kezelés megkezdése előtt.
Az egyenlő hozzáférés biztosításához az eljárások közfinanszírozásba vételével biztosítható.

2. A kezelések gonadotoxicitása, kemo-, sugárterápia

Ajánlás5

Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy nincs abszolút küszöbértéke az onkoterápiás kezelések gonadotoxicitásának, valamennyi páciensnél jelentkezhet gonadotoxicitás a kezelést követően. (V, A).

A fertilitásprezervációs eljárások javallatának felállításához elengedhetetlen 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 az adott onkológiai kezelést követően, minden esetben a páciens életkora, a kezelést megelőző petefészekrezerv és a választott kezelés típusa határozza meg [4].

A korai petefészek-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 petefészek-elégtelenség meghatározása korántsem egyértelmű. A legújabb szakirodalmi adatok alapján a kezelést követő alacsony AMH (antimüllerian-hormon)-szint jól korrelál a petefészek-elégtelenség előfordulásának kockázatával, azonban nem megfelelő biomarker a meddőség kockázata, sem pedig a reproduktív élettartam meghatározására [12].

Kemoterápia

A kemoterápiás szerek közvetlenül a primordialis tüszők pusztulásához, a növekedésben lévő tüszők atresiájához és a granulosasejtek apoptózisához vezethetnek. Ezzel párhuzamosan a primordialis tüszők száma tovább csökken a tüszők akcelerált aktivációja, a petefészekstroma fibroticus átalakulása, a vérellátás károsodása és egyéb gyulladásos folyamatok révén [13]. A kemoterápiás hatóanyagok közül a leginkább az alkilálószerek, például a ciklofoszfamid hordoz nagy gonadotoxikus kockázatot [7]. A European Society of Medical Oncology (ESMO) fertilitásprezervációs ajánlása a kezeléssel kapcsolatos amenorrhoea valószínűsége alapján osztályozza a kemoterápiás protokollokat [1]. Ez alapján sorolja ezeket nagy (80% feletti), közepes (20–80%), kis (20% alatti) és ismeretlen kockázatú csoportba. Az erre vonatkozó részletes táblázat magyar nyelvű változata a 2. táblázat.

2. táblázat: A kemoterápiás kezelésekkel kapcsolatos amenorrhoea [1]

Kezeléssel kapcsolatos amenorrhea	Kezelés fajtája/protokoll	Megjegyzés
Nagy kockázat (>80%)	vérképző őssejt-transzplantáció (különösen alkiláló szer alapú myeloablatív kondicionálás ciklofoszfamiddal, busulfánnal, melfalánnal vagy teljes test RT-vel).	
	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 menopauza
	6-8 ciklus eszkalált BEACOPP ≥30 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelést követően

Közepes kockázat (20%–80%)	6 ciklus CMF, CEF, CAF vagy TAC 30–39 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelés után. Korai menopauza
	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 kezelést követően
	6 ciklus CHOP ≥35 éves nőknél	Korai menopauza
	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 menopauza
	4 ciklus AC <40 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelést követően
	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 menopauza
	6 ciklus DA-EPOCH <35 éves nőknél	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelést követően
	AML-terápia (antraciklin/citarabin)	Az AMH-szintek jelentéktelen csökkenése a kezelés után
	ALL-terápia (több hatóanyagú)	Az AMH-szintek jelentéktelen csökkenése a kezelés után
	Több hatóanyagú ChT osteosarcoma kezelésére (doxorubicin, ciszplatin, metotrexát, ifoszfamid) <35 éves nőknél	
	Több hatóanyagú ChT Ewing-szarkóma esetén (doxorubicin, vinkrisztin, dactinomycin, ciklofoszfamid, ifoszfamid, etopozid) <35 éves nőknél.	
	FOLFOX ≤40 éves nőknél	
	Antimetabolitok és vinka-alkaloidok	
	BEP vagy EP <30 éves nőknél	
	Radioaktív jód (I-131)	Az AMH-szint csökkenése a kezelés után
	Bevacizumab	
Ismeretlen kockázat	Platina- és taxánalapú ChT	
	A legtöbb célzott terápia (beleértve a monoklonális antitesteket és a kismolekulákat)	
	Immunterápia	

Sugárterápia

Az egész testre vagy a kismedencére adott sugárkezelés károsíthatja a petefészkeket, a méhet. Hasi/kismedencei sugárkezelésben vagy teljestest-besugárzásban részesített nők későbbi terhessége is lehetséges, egyes esetekben még a méhet ért nagyobb dózisok esetén is, de számolni kell káros reprodukciós következményekkel [14–16]. A primer petefészek-elégtelenség mellett a méh károsodása miatt emelkedik a koraszülés, a kis születési súly, a magzati sorvadás, a méhruptura és a praeeclampsia kockázata [15,17]. A méh a pubertás előtt sérülékenyebb, ezért minél fiatalabb korban történik a sugárkezelés, annál nagyobb a károsodásának valószínűsége [14].

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 megjósolnák a termékenység és a biztonságos várandósság esélyét egy páciensnél [16].

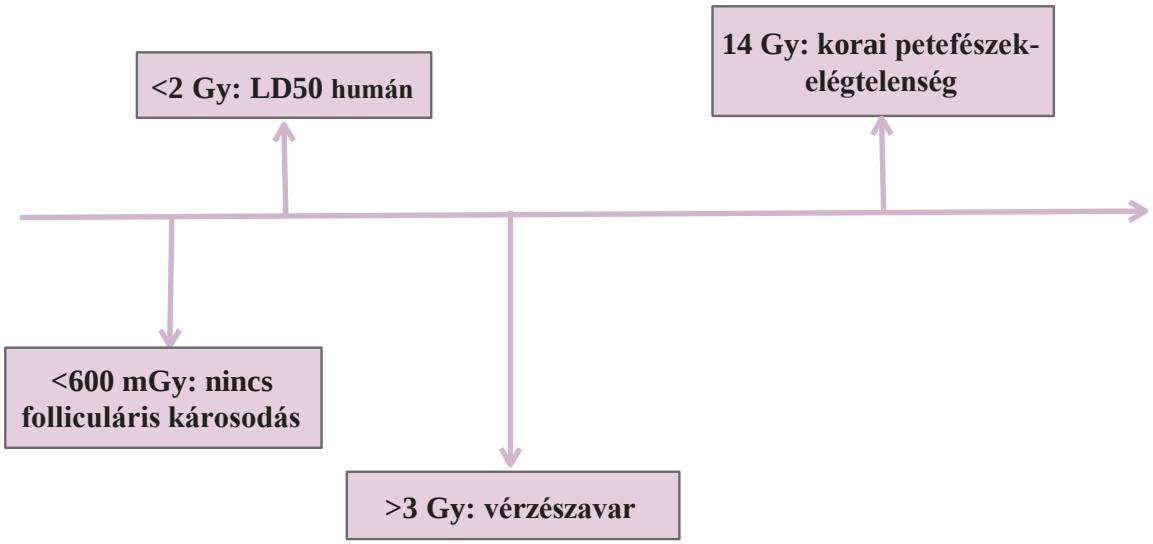
A kismedencei sugárkezelést igénylő daganatok közé tartoznak a végbél, a végbélnyílás, a méhnyak, a méhtest és a húgyhólyag daganatai, a kismedencei desmoid tumorok és sarcomák.

A sugárzás a petefészkeket és a méhet egyaránt károsíthatja, ez nehezen különíthető el. Irodalmi adatok alapján a petesejtek 50%-ának elpusztításához szükséges dózis (LD50) emberben 2 Gy vagy annál kevesebb [14]. A méh és a petefészek radioterápiára adott életkori válasza eltérő.

A méh sugárzással szembeni ellenállása az életkorral nő, a petefészek 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 korban pedig 10 Gy. A gyermekkorban hasi és/vagy kismedencei sugárkezelésben részesült páciensek termékenységi eredményeit vizsgálva a 4 Gy-nél kisebb dózisok nem okoztak károsodást, míg a 4–15 Gy közötti dózisok a szubfertilitás kockázatának teszik ki a betegeket (1. ábra).

A méhet tekintve a 14 Gy és 30 Gy közötti dózisok károsíthatják a méh működését, ez azonban a teljes test besugárzása esetében kisebb dózisoknál (kb. 12 Gy) is előfordult [14]. A végbél- és méhnyakrák kezelésére használt dózis általában 30–50 Gy; a >40 Gy dózist hagyományosan a méhet sterilizálónak tekintik, azonban 30–54 Gy dózisok 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 tumorral kezelt betegek esetében is egyéni eltérések tapasztalhatók. A méh pontos sugárterhelését a besugárzási terv alapján adható meg [17].

1. ábra: A radioterápia gonadotoxicitása a dózis függvényében

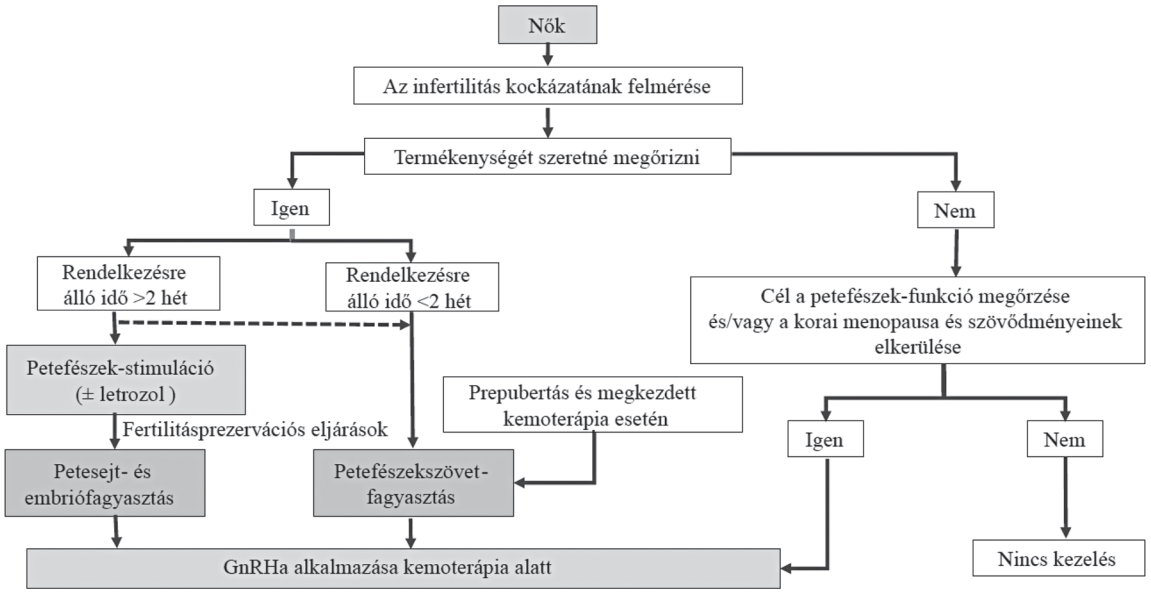


3. Fertilitásprezervációs eljárások

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

Az ESMO fertilitásprezervációs algoritmusa az onkoterápia előtt rendelkezésre álló idő alapján osztályozza a rendelkezésre álló fertilitásprezervációs eljárásokat (2. ábra).

2. ábra, algoritmus: A női termékenységmegőrző eljárások folyamatábrája (ESMO, 2020) [1]



Ajánlás6

Amennyiben az onkológiai kezelés előtt legalább 2 hét rendelkezésre áll, vagy a kezelés 2 héttel halasztható, a petesejtek és/vagy embriók biztonságosan és eredményesen krioprezerválhatók az onkoterápia megkezdése előtt [III, A].

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 petesejtfagyasztás a termékenység megőrzésének javasolt módszere. A petesejtek leszívására, ahogy az embriók létrehozásához is, asszisztált reprodukciós eljárás szükséges, a petesejtet azonban partner híján nem termékenyítik meg, hanem a leszívást követően fagyasztásra kerül [1].

Ajánlás7

Szoros együttműködés szükséges az onkológusok és az asszisztált reprodukciós centrumok között, annak érdekében, hogy az érintett páciens időben fertilitásprezevációs tanácsadáson vehessen részt, és megfelelő idő álljon rendelkezésre a petesejtek és/vagy embriók krioprezervációjára [V, A].

A petesejtek leszívására minden esetben gonadotoxikus kezelés előtt kerül sor [18]. Az embriófagyasztás több évtizede használt módszer az asszisztált reprodukciós gyakorlatban. A fagyasztott embrió visszaültetése után ugyanolyan vagy jobb eredményesség várható, mint friss embriók visszahelyezése után [19].

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 petefészkek hormonális stimulációja, amelynek időtartama átlagosan 2 hét.

Ajánlás8

A petesejt-, és az embriófagyasztás esetén ún.„random start" stimulációs protokollokat szükséges alkalmazni, hogy az onkoterápia minél hamarabb elkezdődhessen. [III, A].

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 [20].

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 [21].

Ajánlás9

Tekintettel arra, hogy a fertilitásprezerváció eredményességét meghatározó legfontosabb tényező a nők azon életkora, amikor a petesejt-, szövet- és embriófagyasztás megtörténik, a pácienst egyértelműen tájékoztatni kell a kezelés eredményességét illetően. [III, A].

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 [22].

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 meredeken nő a felhasznált petesejtek számával, míg a 36 év feletti korosztályban ez az emelkedés sokkal kisebb mértékben figyelhető meg [23].

A kumulatív élve születések aránya meredeken emelkedik 1–5 fagyasztott embrió beültetésével, 5–15 embrió felhasználásával közepes mértékben, a feletti 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) [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 [25,26].

Ajánlás10

Ösztrogénszenzitív daganatok esetén a stimuláció során alkalmazott aromatáz inhibitorok egyidejű alkalmazásával, a szuprafiziológiás ösztrogén szérum koncentráció valószínűleg elkerülhető [III, C].

Ösztrogénszenzitív daganatok esetén, a stimuláció során alkalmazott aromatáz inhibitorok egyidejű használatával az ösztrogén szérumkoncentrációja legalább 50%-kal csökkenthető [27]. 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 [28]. Magyarországon csak„off-label” (indikáción túli) alkalmazásban megengedett. A tamoxifén hatása megegyezik a letrozoléval, hatékonysága az ösztrogénhatás antagonizálására azonban gyengébb [25].

Ajánlás11

A petefészekszövet-fagyasztása abban az esetben ajánlott, amennyiben a daganatellenes kezelések megkezdése előtt nem áll rendelkezésre elegendő idő a petesejtek és vagy embriók fagyasztásához. [III, A], illetve amennyiben az alábbi megfontolások fennállnak:

A petefészekszövet-fagyasztás 36 évnél fiatalabb daganatos páciensek számára ajánlott, akiknél az ovárium rezerv megtartott, (AMH>0,5 ng/ml és az AFC>5) [III, B].

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

A petefészek-fagyasztás 36 évnél fiatalabb nők esetében ajánlott, bár nincs egyértelmű konszenzus a felső korhatárról [29].

A nemzetközi társaságok (ASRM, ESHRE) ajánlásai alapján a petefészekszövet fagyasztása nem kísérleti módszer, a rutin klinikai gyakorlatban ajánlott eljárásnak számít [5]. A hazai gyakorlatban még experimentálisnak tekintik [30]. Az eljárás során a petefészekszövet kéregállományát vagy egy egész petefészket szokás eltávolítani. Az eljárás rövid időn belül elvégezhető, kivizsgálást követően akár már 2-3 nappal, nem igényel előkezelést [31]. Ezt követően a kemoterápiás kezelés már a beavatkozás másnapján megkezdhető. A szövődmények tekintetében kis kockázatú eljárásról beszélhetünk, vérzés, konverziós laparotómia, húgyhólyagsérülés vagy kisebb komplikációk előfordulása nagyon ritka (0,2–1,4%) [32]. 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.

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 beavatkozást végeztek [33]. 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 betegeknél. Az élve születések aránya 30% volt azoknál a nőknél, akik természetes úton estek teherbe, míg a transzplantáción és azt követően lombikkezelésen átesett nők esetében az élve születés 50% volt (3. táblázat).

3. táblázat: A fagyasztott petefészekszövet transzplantációján átesett páciensek eredményességi adatai természetes fogamzás és asszisztált reprodukciós technika (ART) után [33]

	A petefészekszövet-transzplantáción átesett nők száma	*Gyermeket tervező nők száma*	*Terhességek száma*	*Szülések 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%)

Ajánlás12

A petefészekszövet-transzplantáció előtt a daganatos érintettség kizárása érdekében a reziduális tumorsejtek vizsgálata javasolt [III, A]. A transzplantációt különös óvatossággal szükséges mérlegelni akut leukémia, vagy bármely kismedencei érintettségű szolid tumor vagy vérképzőszervi daganatos megbetegedés esetén [III, A]. A visszaültetésre váró petefészekszövet daganatos érintettségének kizárása elsődleges fontosságú. A reziduális tumorsejtek kimutatására különböző eljárások állnak rendelkezésre, mint például a betegségnek megfelelő immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok speciális molekuláris markerek alkalmazása [34].

Ajánlás13

Indukciós vagy alacsony intenzitású gonadotoxikus kezelés után is elvégezhető az eljárás, annak érdekében, hogy csökkentse a malignus sejtek infiltrációjának kockázatát a petefészekszövetben. [IV, B]. A leukémia esetén például a malignus sejtek reimplantációja is valószínűleg elkerülhető [V, C].

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 leukémiás betegeknél), vagy ha a páciens kezdeti egészségi állapota ellenjavallja az azonnali beavatkozást. A petefészekszövet-fagyasztás sikeresen alkalmazható a kemoterápián átesett pácienseknél is, irodalmi adatok alapján ugyanis a petefészekszövet transzplantációját követően akkor sem csökkent a várandósság esélye, amikor a fagyasztást a kemoterápiát követően végezték el [35].

Ajánlás14

Amennyiben a gonadotoxikus kezelést követően a korai petefészek-elégtelenség kialakulásának kockázata magas, a petefészekszövet fagyasztással egy időben a petesejt-, és embriófagyasztás is végezhető. [III, B].

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 petefészek-cortex 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 [25,36].

Ajánlás15

A petefészek-transzpozíciót fontolóra kell venni 40 év vagy annál fiatalabb nők esetében a petefészek funkciójának megőrzése érdekében kismedencei besugárzás előtt [IV, A].

A petefészek-transzpozíció (ovariopexia) célja a sugárterápia gonadotoxikus hatásának elkerülése. A laparoszkópos műtéti eljárás során a máj, illetve a lép alatti hashártyához rögzíthetők öltésekkel a mobilizált petefészkek, ügyelve az arteria ovarica megcsavarodásának elkerülésére. Előnyösebb mindkét petefészek felfüggesztése. A helyzet pontos megjelölése érdekében sugárnyelő fémklip alkalmazandó [29,35]. 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 transzabdominálisan történik, nem javasolt a repozíció [37].

Ajánlás16

A petefészek-transzpozíciót abban jártas szakembereknek kell elvégezni, külön beavatkozás esetén laparoszkópos technikával, a szövődmények minimalizálása, és a petefészekfunkció megőrzésének növelése érdekében [IV, A].

Megfelelően kiválasztott páciense knél 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 [38–41]. Az alábbi kritériumok megléte esetén javasolható ovariopexia [38,41].

- Reprodukciós és onkológus szakemberrel történő részletes konzultáció.
- 40 év alatti páciens.
- A páciensnél nem szerepelhet olyan típusú és stádiumú daganat, amely jelentős petefészekáttét kockázatát képezi, például leukémia, Burkitt-lymphoma, neuroblastoma, FIGO 1B-nél előrehaladottabb cervixcarcinoma, coloncarcinoma, IV. stádiumú lobuláris emlőcarcinoma
- Megfelelő petefészek-funkció és rendszeres menzesz.

Ajánlás17

A gonádok árnyékolása alternatív megoldást jelenthet a petefészek transzpozíciónak, műtéti beavatkozást nem igényelve, de hatékonysága a petefészek transzpozíciónál jóval alacsonyabb [IV, C].

A gonádok árnyékolásának célja a sugárterápia gonadotoxikus hatásának csökkentése, mely során során 4-5 Gy-el csökken a tervezett sugárdózist [42].

Ajánlás18

A petefészek-funkció megőrzése érdekében a (neo)adjuváns kemoterápiában részesülő, fertilis korú emlőtumoros pácienseknek javasolt a petefészkek GnRH analógokkal történő szupresszió ja, függetlenül a tumor altípusától [I, A].

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%) [43]. A GnRH protektív hatása független a daganat hormonreceptor-pozitivitásától, a páciens életkorától, a kemoterápia típusától és időtartamától [44].

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 hőhullámok és gyakori verejtékezés fordulhat elő [45].

Ajánlás19

Fertilis korban megfontolandó a kemoterápia alatt adott átmeneti petefészek-szupresszió (GnRH-a), a meno-metrorrhagias szövődmények, és a korai petefészek kimerülés megelőzésének céljából, de a kis számú és ellentmondásos bizonyítékokat a pácienssel meg kell vitatni [II, C].

Egyéb daganatos megbetegedésben az infertilitás szempontjából a GnRH alkalmazására nincs kellő evidencia, bár használatával megfelelő cikluskontroll érhető el, meno-, metrorrhagia ritkán fordul elő. Vérképző szervi daganatok esetén nincs kimutatható jótékony hatása a GnRH-agonisták alkalmazásának [43].

Ajánlás20

A klinikai döntéshozatal során figyelembe kell venni, hogy a termékenységük megőrzését kérő, fiatal, malignus megbetegedéssel érintett pácienseknél a petefészek-szupresszió (GnRHa alkalmazásával) nem tekinthető a petesejt- vagy az embriófagyasztás alternatívájának, de javasolható a krioprezervációt követően, kiegészítő terápiaként, vagy amennyiben ezen eljárások nem elérhetők [V, C].

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 [45].

VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

Az onkológiai céllal történő petesejt fagyasztás államilag finanszírozott eljárás. A petefészekszövet-fagyasztás, tekintettel arra, hogy az ETT-HRB állásfoglalása szerint experimentális eljárásnak tekintendő, jelenleg államilag nem finanszírozott eljárás.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A különféle egészségügyi szakterületek összehangolt eljárásai következtében az ellátást nyújtó orvosoknak és egészségügyi szakembereknek (különösen a szülészet-nőgyógyászati szakképesítéssel és a biológusi/embriológusi végzettséggel rendelkezőknek) meg kell felelnie azon követelményeknek, amelyek birtokában – a mindenkor hatályos jogszabályok és szakmai irányelvek alapján – asszisztált reprodukciós tevékenység végezhető.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők és azok megoldása)

Az ellátás az asszisztált reprodukcióhoz kapcsolódóan speciális felkészültséget és speciális gyakorlatot igényel, ezért az ellátásában kompetens szakterületeknek meg kell felelnie – a mindenkor hatályos – szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelmények továbbá azon tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételeknek, melyek a címben foglalt kezelések szempontjából relevánsak.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A fertilitásprezervációs ellátásban részesülő nők és családtagjaik, hozzátartozóik különböző szociális, kulturális körből kerülnek ki. Ennek megfelelően vannak jól és kevésbé tájékozott páciensek. A kezelésbe vétel megkezdésétől folyamatosan megfelelő tájékoztatásban kell részesíteni őket, amely elsődlegesen az ellátó intézetek feladata.

1.4. Egyéb feltételek

Nem lett meghatározva.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készült.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: A fertilitásprezervációs konzultációt meghatározó tényezők [saját szerkesztés]

2. táblázat: A kemoterápiás kezelésekkel kapcsolatos amenorrhoea [1]

3. táblázat: A fagyasztott petefészekszövet transzplantációján átesett páciensek eredményességi adatai természetes fogamzás és asszisztált reprodukciós technika (ART) után [33]

2.4. Algoritmusok

2. ábra, algoritmus: A női termékenységmegőrző eljárások folyamatábrája [1]

2.5. Egyéb dokumentum

1. ábra: *A radioterápia gonadotoxicitása a dózis függvényében* [saját szerkesztés]

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A fertilitásprezervációs tanácsadás során hány esetben biztosították a pácienseknek részére írásos formában és/vagy lehetőség szerint online elérhető formában információs anyaghoz történő hozzáférést?

Az asszisztált reprodukciós, jelen esetben a termékenység megőrzését célzó kezelésről – állami és alapítványi fenntartású – intézményeknek jogszabályi kötelezettségükből fakadóan kötelezően adatot kell szolgáltatniuk. Az adatok továbbítása az adatkezelést végző szerv, az Országos Kórházi Főigazgatóság (a továbbiakban: OKFŐ) részére az EESZT felületén keresztül elérhető strukturált űrlap igénybevételével valósul meg. Az űrlap kialakítása során figyelembevételre kerültek azok a szempontok, amelyek lehetővé teszik a fertilitásprezervációból származó embriók/ivarsejtekből történő kezelések eredményességét. Az adatgazda, vagyis az OKFŐ folyamatosan ellenőrzi és kiértékeli a rendelkezésére bocsátott adattartalom alapján az egészségügyi szolgáltatókat, ellátóhelyeket. Ezen felül az OKFŐ a nemzetközi ajánlásoknak és szabályoknak megfelelően rendszeresen elkészíti a tárgyévre vonatkozó – nemzetközi összehasonlításra is alkalmas – éves jelentéseket a jogszabályokban meghatározott határidőn belül, az eredményesség monitorozása érdekében.

Továbbá szükséges, hogy az onkoteam írásos javaslatában minden, 40 év alatti nő esetében, szerepeljen arra vonatkozó információ, hogy fertilitásprezervációs eljárás javasolt-e vagy sem.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata 3 év múlva tervezett. A várható felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt kb. fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Humán reprodukciós Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat.

Soron kívüli felülvizsgálat: Amennyiben a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során a bizonyítékokban, vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezi az egészségügyi szakmai irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

[1.] Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†: Annals of Oncology. Ann Oncol. 2020; 31: 1664–1678.

[2.] Címlap | www.stat.nrr.hu. Available from: https://stat.nrr.hu/ [accessed: April 3, 2023]

[3.] 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

[4.] ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020; 2020: hoaa052

[5.] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2019; 112: 1022–1033

[6.] 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

[7.] Jakab Z, Garami M. Gyermekkori daganatok regisztrálása: 50 éves a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter. Published online 2021. Accessed April 24, 2023. http://repo.lib.semmelweis.hu//handle/123456789/8999

[8.] Wang Y, Anazodo A, Logan S. Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients. *Psychooncology*. 2019;28(3):459-467. doi:10.1002/pon.4961

[9.] Walsh SK, Ginsburg ES, Lehmann LS, Partridge AH. Oncofertility: Fertile Ground for Conflict Between Patient Autonomy and Medical Values. *Oncologist*. 2017;22(7):860-863. doi:10.1634/theoncologist.2016-0373

[10.] 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(5):587-597. doi:10.1093/humupd/dmp015

[11.] Onkológia és Hematológia. Accessed March 17, 2023. https://onkologia.olo.hu/cikkek/fertilitasi-problemak-es-megoldasuk-gyermekkori-daganatos-megbetegedesbol-gyogyultaknal

[12.] 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. *Human Reproduction Update*. 2022;28(3):417-434. doi:10.1093/humupd/dmac004

[13.] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-937. doi:10.1093/humrep/dew027

[14.] 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(4):hoaa045. doi:10.1093/hropen/hoaa045

[15.] Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):112. doi:10.1186/s12958-018-0432-0

[16.] Biedka M, Kuźba-Kryszak T, Nowikiewicz T, Żyromska A. Fertility impairment in radiotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(3):199-204. doi:10.5114/wo.2016.57814

[17.] Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/482968

[18.] Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):673-693. doi:10.1093/humupd/dmz027

[19.] Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med*. 2018;378(2):126-136. doi:10.1056/NEJMoa1705334

[20.] von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A, FertiPROTEKT study group. 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. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.02.006

[21.] Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil (Camb)*. 2017;20(4):248-253. doi:10.1080/14647273.2017.1287433

[22.] von Wolff M, Bruckner T, Strowitzki T, Germeyer A. 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(9):1713-1719. doi:10.1007/s10815-018-1227-0

[23.] Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility*. 2016;105(3):755-764.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.027

[24.] Garrido N, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. 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. *Fertility and Sterility*. 2011;96(1):40-46. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.008

[25.] 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(5):1033-1045. doi:10.1093/humrep/dex027

[26.] Moravek MB, Confino R, Smith KN, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertility and Sterility*. 2018;109(2):349-355. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.10.029

[27.] Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2424-2429. doi:10.1200/JCO.2014.59.3723

[28.] Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One*. 2014;9(10):e108219. doi:10.1371/journal.pone.0108219

[29.] Lv X juan, Cheng X long, Tu Y qiang, Yan D ding, Tang Q. Association between the location of transposed ovary and ovarian dose in patients with cervical cancer treated with postoperative pelvic radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2019;14(1):230. doi:10.1186/s13014-019-1437-3

[30.] Sükösd Z, Fancsovits P, Gács Z, Jenővári Z, Erdélyi D. A termékenység megőrzése céljából gyermekkorban végzett petefészekszövet-fagyasztás első hazai esete. *Orvosi Hetilap*. 2023;164(3):104-109. doi:10.1556/650.2023.32687

[31.] Fancsovits P, Urbancsek J, Fónyad L, et al. [First attempts in the introduction of cryopreservation of ovarian tissues]. *Orv Hetil*. 2016;157(49):1947-1954. doi:10.1556/650.2016.30582

[32.] 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(2):188-196. doi:10.1016/j.rbmo.2017.10.109

[33.] 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. *Fertility and Sterility*. 2021;115(5):1102-1115. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.03.008

[34.] Bastings L, Beerendonk CCM, 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(5):483-506. doi:10.1093/humupd/dmt020

[35.] 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(6):1387-1393.e1-2. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.02.052

[36.] 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. *Fertility and Sterility*. 2011;95(1):342-344. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1074

[37.] 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(5):1547-1549. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.01.093

[38.] Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, IndT. Outcomesofovariantranspositioningynaecologicalcancers; a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*. 2014;7(1):69. doi:10.1186/1757-2215-7-69

[39.] 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(3):360-370. doi:10.1136/ijgc-2020-001774

[40.] Moria A, Das M, Shehata F, Holzer H, Son WY, Tulandi T. Ovarian reserve and oocyte maturity in women with malignancy undergoing in vitro maturation treatment. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1621-1623. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.12.041

[41.] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):251-266. doi:10.1093/humupd/dmh021

[42.] Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(4):873-880. doi:10.1016/0360-3016(90)90007-7

[43.] Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridge AH, Demeestere I. 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. doi:10.1016/j.ctrv.2018.11.006

[44.] Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, 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(19):1981-1990. doi:10.1200/JCO.2018.78.0858

[45.] Roness H, Kashi O, Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil Steril*. 2016;105(1):20-29. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.043

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A szakmai irányelv kidolgozását kezdeményezte az Egészségügyi Szakmai Kollégium Humán Reprodukciós Tagozat a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok és társszerzők, szakértők és véleményezők kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg. Kitöltésre kerültek az összeférhetetlenségi és egyetértési nyilatkozatok. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultációján keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A nemzetközi szakirodalom szisztematikus áttekintése érdekében a „PubMed", „MEDLINE" adatbázisokban a következő kereső kifejezés használatával végeztünk keresést: „infertilitas, fertilitás prezerváció, gonadotoxicitás, petesejtfagyasztás, petefészekszövet-fagyasztás, járóbeteg-ellátás". Időkorlátként 12 évet határozott meg a fejlesztő csoport. A fejlesztő csoport további nemzetközi szakmai irányelvek ajánlásait is átvette (ESHRE, ESMO, WHO). Azokban az esetekben, ahol a hivatkozott irányelvek nem tartalmaztak utalást az adott gyakorlatra a szakirodalom szisztematikus áttekintésére volt szükség. A hivatkozásként megjelölt további közlemények, evidencia szintje maghatározásra került, mely besorolás és az ajánlás hazai gyakorlati alkalmazhatósága együtt határozta meg az ajánlás erősségét.

Az irodalomkeresés 2012. februártól kezdődött és 2023. márciusban zárult le.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport az ESMO protokoll alapján végezte az ajánlások rangsorolását, ESHRE irányelvek kiadott vezérfonalainak felhasználásával

Az ajánlások rangsorolására az ESMO irányelv ajánlás-rangsorolási rendszerét alkalmaztuk.	
A	Erősen ajánlott
B	Általánosan ajánlott
C	Lehetőség szerint ajánlott
D	Általában nem ajánlott
E	Soha nem ajánlott

A szakmai irányelvek konszenzuson alapuló megállapítások, az adaptálásra felhasznált dokumentumok a szakterületen általánosan elfogadottak. Az általuk felhasznált eredeti tanulmányokat kritikusan értékelték, így a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelvet kiadó nemzetközi szervezet feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét. A fejlesztőcsoport tagjai ezeket a bizonyítékokat, a bizonyíték szintjeinek meghatározását és az ajánlások rangsorolását elfogadta. A fejlesztőcsoport ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti adaptálhatóságát. Amennyiben a bizonyíték nem magyarországi viszonyoknak megfelelő adatokra támaszkodott, akkor a fejlesztőcsoport konszenzusa volt a mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése Az European Society For Medical Oncology külföldi irányelv adaptációjával és az eredeti evidenciák feldolgozásával történt Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

5. Véleményezés módszere

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a dokumentum megküldésre került a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó szakmai tagozatnak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

Véleményezésre azon szakterület tagozatának került megküldésre az egészségügyi szakmai irányelv tervezet, aki a fertilitásprezervációs ellátásában érintett.
A kapcsolattartó irányításával a fejlesztő csoport konszenzusos véleményt alakított ki a véleményezőkkel. Nem volt olyan ajánlás, melyet az egyeztetés végén ne fogadott volna el valamennyi érintett szakterület.

6. Független szakértői véleményezés módszere
Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Készült. (Melléklet)

Betegtájékoztató

Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése

Hazánkban évente átlagosan mintegy 2000 termékeny korú, 40 év alatti nőnél diagnosztizálnak rosszindulatú daganatos megbetegedést. Az onkológiai kezelések, bár rendkívül hatékonyak, sok esetben rontják a termékenységet és csökkentik a későbbi sikeres várandósság esélyeit. A termékenység megőrzését célzó eljárások alkalmazásával, a gyógyulást követően a páciensek esélyt kaphatnak a családalapításra.

Kinek szól a tájékoztató?

Önnek, amennyiben:

- A gyógyulás érdekében javasolt onkológiai kezelésnek termékenységet érintő káros következményei lehetnek, és termékenysége megőrzését fontolgatja.
- A termékenysége megőrzése érdekében a reproduktív sejtek és szövetek cryoprezervációját/fagyasztását fontolgatja, illetve felmerül a gyógyszeres petefészek-védelem vagy a petefészek-transzpozíció.
- Amennyiben a gyógyulást követően szeretne gyermeket vállalni, és ennek érdekében a megőrzött petesejtek, embriók vagy a petefészekszövet felhasználását fontolgatja.

A tájékoztató elsősorban pácienseknek szól, de hasznos lehet a családtagok és gondozók számára is.

Mit nevezünk termékenységmegőrzésnek vagy más néven fertilitás-prezerválásnak?

A termékenység megőrzését célzó korszerű eljárások már évtizedek óta elérhetők a termékeny korú nők számára. A reproduktív sejtek és szövetek fagyasztása képezi a fertilitás-prezervációs eljárások alapját, emellett rendelkezésre állnak olyan eljárások (gyógyszeres petefészek-védelem, gonadális árnyékolás vagy petefészektranszpozíció) is, amelyek csökkentik az onkológiai kezelés petefészkeket érintő káros hatását.

Célunk

A termékenység megőrzésével kapcsolatos ismeretek bővítése az érintettek számára. Tájékoztatás a jelenleg elérhető, a termékenység megőrzését célzó eljárásokról. Praktikus kérdések a páciensek részére annak érdekében, hogy hatékonyan meg tudják beszélni a kezelőorvosukkal a termékenység megőrzésével kapcsolatos lehetőségeiket.
A termékenység megőrzésére vonatkozó iránymutatásban szereplő valamennyi információ és ajánlás kutatásokkal alátámasztatott bizonyítékokra épül, továbbá szakértői munkacsoport által megfogalmazott ajánlásokat tartalmaz.
Az ESHRE betegtájékoztató **itt** érhető el.

Fontos kérdések, amiket kezelőorvosával, illetve onkológusával a terápiás terv kialakításakor érdemes átbeszélni

- Milyen hatással vannak a későbbi gyermekvállalási esélyekre a tervezett kezelések?
- A gyógyulást követően, várandósság esetén hatással vannak-e annak kimenetelére?
- Szükséges-e fogamzásgátlás alkalmazása az onkológiai kezelés alatt?
- Van-e lehetőség a termékenység megőrzésére? Ha igen, biztonságos-e?

Az onkológus és az ezen a területen jártas meddőségi szakember szoros együttműködése rendkívül fontos annak érdekében, hogy a termékenységmegőrző és a daganatellenes kezelések összhangban legyenek. Szükség esetén pszichológiai támogatást és tanácsadást is kérhet a páciens. Mindezek segítik a megfelelő döntések meghozatalát.

A termékenység megőrzésének lehetőségei

- Petesejt- és embriófagyasztás.
- Petefészekszövet-fagyasztás.
- A GnRH-analógok alkalmazása.
- Gyógyszeres petefészek-védelem.
- Petefészek-transzpozíció.
- Sugárvédelem.

A fenti termékenységmegőrzési eljárások kombinációja is lehetséges. A termékenység megőrzésének lehetőségeit megismerve a páciens eldöntheti, hogy kíván-e a lehetőséggel élni.

Petesejt- és embriófagyasztás

A **petesejt- és embriófagyasztás** elsősorban azon 40 év alatti nőknek ajánlott, akiknél a meddőség kialakulásának kockázata közepes vagy magas a gonadotoxikus onkológiai kezelést követően, és legalább két hét rendelkezésre áll az onkológiai kezelés előtt.

Párkapcsolatban élő páciensek számára **az embriófagyasztás** az elsőként választandó eljárás. Amennyiben a nőpáciens egyedülálló, petesejtfagyasztás javasolt. A petesejtek leszívására, ahogy az embriók létrehozásához is, asszisztált reprodukciós eljárás szükséges (lombikkezelés). A petesejtet partner híján nem termékenyítik meg, hanem a leszívást követően lefagyasztják.

A petesejt-, és az embriófagyasztás rutin eljárásnak számít az asszisztált reprodukció területén. Magyarországon a fagyasztott petesejtek és embriók tárolási ideje 15 év.

Petefészekszövet-fagyasztás és GnRH-analógok

Az említett termékenységmegőrző eljárások során szükséges a petefészkek hormonális stimulációja, amelynek időtartama átlagosan két 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.

A petefészekszövet fagyasztása javasolt, amennyiben a daganatellenes kezelések megkezdése előtt nem áll rendelkezésre legalább két hét a petefészek stimulációjára. Általában 36 évnél fiatalabb nők esetében ajánlott, bár nincs egyértelmű konszenzus a felső korhatárt tekintve. Magyarországon csak klinikai kutatás keretében érhető el az eljárás, bár mind az amerikai, mind az európai irányelvek alapján a rutin klinikai gyakorlatban ajánlott eljárásnak számít.

A kemoterápiával egyidejűleg adott **GnRH-agonisták** használatának célja a korai petefészek-elégtelenség és annak következtében kialakuló meddőség kockázatának csökkentése, illetve a korai menopauza szövődményeinek megelőzése. A kemoterápiában részesülő, termékeny korú emlődaganatos pácienseknél minden esetben indokolt a gyógyszeres petefészek-védelem.

Petefészek-transzpozíció és sugárvédelem

A **petefészek-transzpozíció** célja a sugárterápia petefészkeket roncsoló hatásának elkerülése oly módon, hogy műtéti eljárással mindkét petefészket a sugárterápia mezején kívül rögzítik. Ebben az esetben az onkológiai kockázatcsökkentés miatt gyakran a petevezetők is eltávolításra kerülnek, ezért a későbbiekben csak lombikkezeléssel jöhet létre várandósság.

A **sugárvédelem** során alkalmazott ólompajzs megvédheti a petefészkeket a sugárzástól. Az onkoradiológus precíz sugárzási technológiákat (például intenzitásmodulált sugárterápia) is alkalmazhat, amelyek csökkentik a petefészkeket érő sugárzás dózisát.

A termékenység megőrzésének eredményessége

A termékenységmegőrző eljárások eredményességét meghatározó legfontosabb tényező a nők azon életkora, amikor a petesejt- és embriófagyasztás megtörténik. Az életkor mellett a sikeres élveszülést a kezelés során leszívott, érett petesejtek száma, illetve az abból létrejövő embriók száma határozza meg.

Irodalmi adatok alapján a fagyasztott petesejtek felhasználásával az élveszülés esélye 35 év alatti páciensek esetében 8 petesejt felhasználásával 40%, míg 36 éves kor felett 20%. A sikeres élveszülés esélye nő a felhasznált petesejtek számával. A fagyasztott petesejtek felhasználása tehát nem nyújt garanciát, ám mindenképpen megfontolandó lehetőséget teremt a várandósság elérésére. Fagyasztott embriók felhasználása esetén az élveszülések aránya a 35 év alatti korosztályban 5 embrió beültetésével 55%, ami 40 éves kor felett 17%-ra csökken.
A petefészekszövet-fagyasztás és azt követően történő petefészekszövet visszaültetése esetén az élveszülések aránya 30% természetes fogantatással, míg lombikkezeléssel kombinálva 50%.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készült.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: A fertilitásprezervációs konzultációt meghatározó tényezők [saját szerkesztés]

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

2. táblázat: A kemoterápiás kezelésekkel kapcsolatos amenorrhoea [1]

Kezeléssel kapcsolatos amenorrhea	Kezelés fajtája/protokoll	Megjegyzés
Nagy kockázat (>80%)	vérképző őssejt-transzplantáció (különösen alkiláló szer alapú myeloablatív kondicionálás ciklofoszfamiddal, busulfánnal, melfalánnal vagy teljes test RT-vel).	
	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 menopauza
	6-8 ciklus eszkalált BEACOPP ≥30 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelést követően

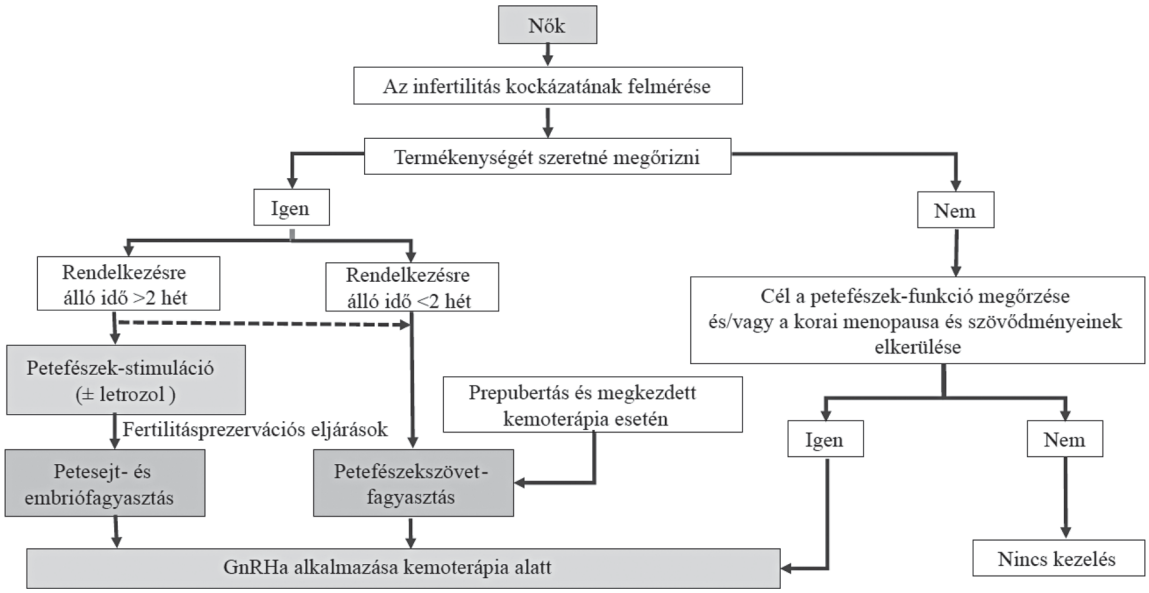
Közepes kockázat (20%–80%)	6 ciklus CMF, CEF, CAF vagy TAC 30–39 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelés után. Korai menopauza
	4 ciklus AC ≥40 éves nőknél	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelés után
	4 ciklus AC/EC → taxán	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelés után
	4 ciklus dd (F)EC → dd taxán	
	6-8 ciklus eszkalált BEACOPP <30 éves nőknél	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelést követően
	6 ciklus CHOP ≥35 éves nőknél	Korai menopauza
	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 menopauza
	4 ciklus AC <40 éves nőknél	Az AMH-szintek jelentős csökkenése a kezelést követően
	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 menopauza
	6 ciklus DA-EPOCH <35 éves nőknél	Az AMH-szintek szignifikáns csökkenése a kezelést követően
	AML-terápia (antraciklin/citarabin)	Az AMH-szintek jelentéktelen csökkenése a kezelés után
	ALL-terápia (több hatóanyagú)	Az AMH-szintek jelentéktelen csökkenése a kezelés után
	Több hatóanyagú ChT osteosarcoma kezelésére (doxorubicin, ciszplatin, metotrexát, ifoszfamid) <35 éves nőknél	
	Több hatóanyagú ChT Ewing-szarkóma esetén (doxorubicin, vinkrisztin, dactinomycin, ciklofoszfamid, ifoszfamid, etopozid) <35 éves nőknél.	
	FOLFOX ≤40 éves nőknél	
	Antimetabolitok és vinka-alkaloidok	
	BEP vagy EP <30 éves nőknél	
	Radioaktív jód (I-131)	Az AMH-szint csökkenése a kezelés után
	Bevacizumab	
Ismeretlen kockázat	Platina- és taxánalapú ChT	
	A legtöbb célzott terápia (beleértve a monoklonális antitesteket és a kismolekulákat)	
	Immunterápia	

3. táblázat: A fagyasztott petefészekszövet transzplantációján átesett páciensek eredményességi adatai természetes fogamzás és asszisztált reprodukciós technika (ART) után [33]

	A petefészekszövet-transzplantáción átesett nők száma	*Gyermeket tervező nők száma*	*Terhességek száma*	*Születések 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%)

1.4. Algoritmusok

2. ábra: A női termékenységmegőrző eljárások folyamatábrája [1]



1.5. Egyéb dokumentumok

1. ábra: *A radioterápia gonadotoxicitása a dózis függvényében* [saját szerkesztés]

