

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Reproduktív Edészségtan

**Az asszisztált reprodukciós eljárások alkalmazása a női termékenység megőrzésében:  
Kezelési stratégiák és eredményes módszerek.**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Vesztergom Dóra

Témavezető:

Dr. Novák Ph.D.

Szeged

2024

#### Az értekezés alapját képező közlemények:

1. **Vesztergom D**, Téglás G, Nánássy L, Mátrai Z, Novák Z. A termékenység megőrzése daganatos betegségekben. Egy hazai felmérés tapasztalatai. *Orv Hetil.* 2022;163(6):246-252. Published 2022 Feb 6. doi:10.1556/650.2022.32375. *D/Q rangsor: Q4*
2. **Vesztergom D**, Téglás G, Bahrehmand K, és mtsai. Reducing radicality in fertility-sparing surgery is associated with improved in vitro fertilization outcome in early-stage cervical cancer: a national retrospective study. *Gynecologic Oncology.* 2024; 186: 35-41, doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.03.024. *D/Q rangsor: D1*
3. **Vesztergom D**, Segers I, Mostinckx L, Blockeel C, De Vos M. Live births after in vitro maturation of oocytes in women who had suffered adnexal torsion and unilateral oophorectomy following conventional ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(6):1323-1329. doi:10.1007/s10815-021-02171-8 . *C D/Q rangsor: Q1*

#### Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények:

1. **Vesztergom D**, Székely B, Hegyi B, és mtsai. Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése II. *Orv Hetil.* 2023;164(29):1134-1145. Published 2023 Jul 23. doi:10.1556/650.2023.32824. *D/Q rangsor: Q4*
2. **Vesztergom D**, Nánássy L, Polgár C, et és mtsai. Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése I. *Orv Hetil.* 2023;164(28):1094-1101. Published 2023 Jul 16. doi:10.1556/650.2023.32823. *D/Q rangsor: Q4*
3. **Vesztergom D**, Takács T, Bíró K, et és mtsai. Gyermekek- és felnőttkori daganatos férfiak nemzőképességének megőrzése. *Orv Hetil.* 2023;164(51):2016-2023. Published 2023 Dec 24. doi:10.1556/650.2023.32953. *D/Q rangsor: Q4*
4. **Vesztergom D**, Téglás Gy, Fónyad G, és mtsai. A hazai meddőségi ellátás fejlesztési koncepciója. *Nőgyógyászati és szülészeti továbbképző szemle.* 2023; 25(2), 45-50 (6).

5. Sipos M, Polgár Cs, **Vesztergom D**, és mtsai. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a daganatos nőbetegek termékenységének megőrzéséről. *Egészségügyi Közlöny*. 2024;74(5): 869-891.
6. Szigeti F, J., Soltész K., Sipos M., Juhász A., Szöllősi K., **Vesztergom D**., Ujma P. P., és Purebl, G. A pszichológiai szűrés és ellátás helye az asszisztált reprodukcióban *Orv. Hetil.* 2024; 165(12), 455–463. <https://doi.org/10.1556/650.2024.33007> *D/Q rangsor: Q4*

Az értekezés témaköréhez közvetlenül nem, de az asszisztált reprodukció témaköréhez kapcsolódó közlemények

1. **Vesztergom D**, Vita E, Szekrényes Á, Krádi A, Szöllősi K. Miért fagyasszunk? A petesejtek krioprezervációjával kapcsolatos megfontolások. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2024, 87: 2 pp. 70-74. , 5 p.
2. **Vesztergom D**, Sipos M, Illés A, és mtsai. A mikrobiom és az infertilitás. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2021; 84(3), 128-135.
3. **Vesztergom D**, Szomszéd O, Nagy T, és mtsai. A Magyar fiatalok termékenységtudatossága. *Kapocs*. 2021; 4:3-4, 3-20:17

## I. Bevezetés

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 [1]. Az elmúlt évtizedben az onkoterápiás kezelések utáni élet minősége is felértékelődött a kezelések hatékonyságában bekövetkezett jelentős javulásnak köszönhetően [2]. A fertilitás elvesztésének lehetősége a fiatalok többsége számára komoly lelki megterheléssel jár [3]. A termékenység megőrzését célzó eljárások alkalmazásával nagymértékben javul a páciensek életminősége, csökken a gyermekvállalással kapcsolatos szorongásuk, és a gyógyulást követően esélyt kaphatnak a családalapításra [4].

A nemzetközi irányelvek szerint minden olyan fertilis korú, 40 év alatti daganatos páciens, akinél még fennáll a további gyermekvállalás igénye, beleértve a fiatalok betegeket is, fertilitásprezervációs konzultációra javasolt küldeni, és amennyiben indokolt, fertilitásprezervációs eljárást tanácsos végezni. A fertilitásprezervációs konzultáció mindig személyre szabott, a betegséggel, a családi állapottal, és az onkológiai kezeléssel kapcsolatos tényezők figyelembevételével szükséges meghatározni a terápiás javaslatot.

A termékenység megőrzését célzó korszerű eljárások már évtizedek óta elérhetők. Az eljárások technikai alapját a reprodukív sejtek és szövetek krioprezervációja képezi, emellett rendelkezésre állnak olyan eljárások (gyógyszeres petefészek-védelem, gonadalis árnyékolás vagy petefészek-transzpozíció), amelyek csökkentik az onkológiai kezelés gonadotoxicitását.

Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2015 és 2019 között évente átlagosan 2066 fertilis korú, 40 év alatti nőnél diagnosztizáltak rosszindulatú daganatos megbetegedést [5]. Azon megbetegedések aránya, amelyek kezelése gonadotoxikus a petefészkekre, esetleg sugárterápiát igényelnek, nagy valószínűséggel csökkentik a későbbi sikeres fogamzás és kihordott terhesség esélyeit, az összes daganatos megbetegedés mintegy kétharmada, azaz kb. 1400 fertilis korú női páciens érint évente. A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter adatai szerint évente 230–250 (0–19 éves) gyermek és serdülő betegszik meg rosszindulatú daganatos megbetegedésben, melyből kb. 80 lánynak lenne szüksége termékenység megőrzésre.

Munkánk eredményeként 2024-ben létrejött egy új, multidiszciplináris egészségügyi szakmai irányelv [6]: „A daganatos nőbetegek termékenységének megőrzéséről”, mely a jövőben

reményeink szerint lehetővé teszi a páciensek egységes irányelv mentén történő tájékoztatását és kezelését. Az irányelv a későbbiekben alapja lehet a fertilitásprezervációval foglalkozó szakemberek közötti együttműködés kiépítésének, ezáltal egy sikeres, országos onkofertilitási program létrejöttének.

Összességében kijelenthető, hogy a termékenység megőrzését célzó eljárások alkalmazásával és országosan elérhetővé tételével a páciensek esélyt kapnak a gyógyulást követően a családalapításra. Lehetővé válik tehát a későbbi anyává válás olyan lányoknál és nőknél, akiknél a daganatos megbetegedést követően a kezelés következtében ez lehetetlen lenne.

## II. Célkitűzés

A fertilitásprezervációs eljárásokon átesett páciensek asszisztált reprodukciós kezelésének eredményességéről kevés információ áll rendelkezésre a szakirodalomban. Ugyanakkor az onkológiai konzultáción a pácienssel ismertetni szükséges a daganatellenes kezelés termékenységet érintő káros következményeit, a jövőbeli kívánt várandóssági esélyeket, hogy az érintett olyan kezelési stratégiát válasszon, amelynek eredményességével tisztában van, és megfelel az elvárásainak. A fentiek okán alapvető fontosságú, hogy vizsgáljuk a fertilitásprezervációs eljárásokat követő asszisztált reprodukciós kezelések eredményességét.

Kutatásunk három fő célkitűzése:

### 1. Egy magyarországi onkofertilitás-hálózat létrehozásához szükséges teendők felmérése:

- Tanulmányunk célja, hogy felmérjük a magyarországi daganatos nőbetegekkel foglalkozó szakemberek fertilitásprezervációval kapcsolatos informáltságát, külön hangsúlyt fektetve azon tényezők megismerésére, amelyek akadályozhatják a fiatal daganatos betegek termékenységmegőrzési programhoz való hozzáférését.

### 2. Az IVF kezelés eredményességének vizsgálata korai stádiumú méhnyakrák műtéti ellátását követően:

- A nem radikális méhnyak eltávolítás, illetve a radikális műtéti eljárást követő IVF kezelések eredményességének vizsgálata és összehasonlítása.

### 3. Új, innovatív eljárások vizsgálata a termékenység megőrzésében:

- Az IVM (in vitro maturatio), mint innovatív termékenységmegőrző eljárás indikációinak vizsgálata és fertilitásprezervációs programba történő integrációja.

## III. Módszerek

### 1. A termékenység megőrzése daganatos betegségekben Magyarországon

A Magyar Onkológus Társaság (MOT) tagjainak online kérdőívet küldtünk ki fertilitásprezerváció témakörében 2020-ban. A felmérést 94 onkológus szakorvos töltötte ki teljes egészében, majd a beérkezett adatokat statisztikai módszerekkel elemeztük.

### 2. Az IVF kezelés eredményességének vizsgálata korai stádiumú méhnyakrák műtéti ellátását követően

Retrospektív tanulmányunkban 2006 és 2022 között elvégzett IVF kezelések kimeneteli adatait vizsgáltuk, olyan korai stádiumú méhnyakrákon átesett betegeknél, akiknél korábban termékenységmegőrző műtétet végeztek. A statisztikai elemzéshez az RStudio (R szoftver verziója: 4.2.2) programot alkalmaztuk.

### 3. Új, innovatív eljárások vizsgálata a termékenység megőrzésében

Esettanulmányunkban két, IVM eljáráson átesett páciens kórtörténetét és kezelési adatait ismertetjük, mely során mindkét esetben egészséges gyermek született. Mindkét páciens korábban konvencionális IVF kezelés szövődményeként fellépő petefészek-torquatio miatt salpingo-oopgorectomián esett át. Kezelésük során az antrális tüszőkből in vitro maturációval (IVM) kapott érett petesejteket ICSI-vel termékenyítettük.

## IV. Eredmények

### 1. A termékenység megőrzése daganatos betegségekben Magyarországon:

A válaszoló magyar onkológusok többsége (77%) a daganatellenes kezelés fertilitásra gyakorolt hatását megbeszéli a páciensével, ténylegesen azonban csak kis számban kerülnek beutalásra a termékeny korban lévő páciensek. A válaszolók fele nyilatkozott úgy, hogy betegeit nem vagy csak ritkán irányítja tovább meddőségi centrumba; ennek háttérében a fertilitásprezervációs hálózat, a megfelelő képzés és a hazai irányelvek hiányát jelölik meg. A válaszadók többsége (86%) véli úgy, hogy az onkológus és meddőségi szakemberek szorosabb együttműködésének megszervezése szükséges Magyarországon.

A legfontosabb szempontok, amelyek miatt az onkológusok nem irányítják a beteget termékenységmegőrző eljárásra *az 1. táblázat* mutatja be.

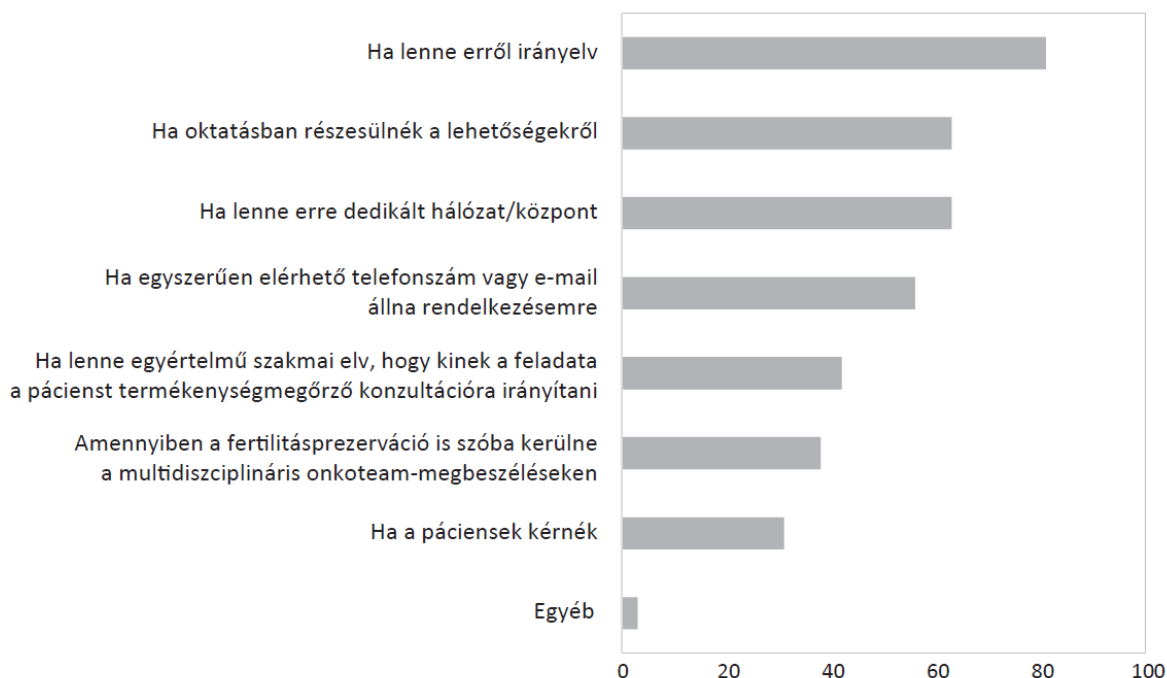
**1. Táblázat.** Tényezők, amelyek miatt az onkológusok nem irányítják a betegeket  
termékenységmegőrző eljárásra

Válasz	Megjelölés (db)
Nem megfelelő az onkológus és a meddősségi szakemberek együttműködése.	64
A daganat sürgős kezelést igényel, emiatt nincs idő a termékenység megőrzésére.	58
A beteg számára a daganatkezelés sokkal fontosabb, mint termékenységének megőrzése.	55
A termékenység megőrzésével kapcsolatban nem naprakészek az információim.	54
A termékenységmegőrzési hálózat hiánya.	53
A betegek nem tudnak arról, hogy a daganat kezelése és a termékenység megőrzése párhuzamosan is folyhat.	51
A daganat felfedezésekor a beteg számára komoly pszichés terhet jelent a termékenység elvesztésével foglalkozni.	35
Hormonreceptor-pozitív nőgyógyászati és emlőrák esetén a petefészek-stimulációt veszélyesnek tartom.	32
A konzultációs idő rövideje.	29
Nem teljesen világos számomra, hogy kinek a feladata a beteg tájékoztatása a fertilitás megőrzésével kapcsolatban.	24
Emlőrák esetén tartok a későbbi terhességek onkológiai kockázatától.	16
A beteg számára ijesztő a lombikkezelés lehetősége.	8
Az asszisztált reprodukciós eljárások sikerességét alacsonynak tartom.	2
Egyéb	7



Az 1. ábra mutatja be, hogy mely tényezők jelentenének segítséget a páciensek termékenységmegőrző eljárásra való irányításában.

**1. Ábra:** Az onkofertilitási kezelésre való betegirányításban szerepet játszó tényezők.



## 2. Az IVF kezelés eredményességének vizsgálata korai stádiumú méhnyakrák műtéti ellátását követően

Tanulmányunkban 36 páciens 122 IVF-kezelési ciklusának adatait elemeztük. A nem radikálisan kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt az élve születések aránya (83%, 5/6), mint a radikális műtéti csoportban (17%, 5/30). A nem radikális csoportban szignifikánsan magasabb volt az implantációs ráta és a kumulatív élve születési ráta mely során a denominátor a petesejt leszívás volt (37%, 7/19, illetve 55%, 6/11), vs. (8%, 12/148, illetve 6%, 5/80). Az 2. Táblázatban foglaltuk össze a páciensek jellemzőit, valamint a daganat típusát, stádium beosztását. A 3. Táblázat összegzi a petefészek stimulációk kimenetelét illetve a 4. Táblázatban mutatjuk be a termékenységmegőrző műtéti eljáráson átesett páciensek lombikkezelt kimenetelét.

**2. Táblázat: Páciensek jellemzői és a daganat típusa**

	Csoport			P érték
	Összes páciens	Nem radikális csoport	Radikális csoport	
Páciensek száma, n	36	6	30	
Átlagéletkor az FSS-nél, év (tartomány)	31.7 (23-37)	31 (26-35)	30.2 (23-37)	
Nullipara, n (%)	31 (86.1%)	5 (83.3%)	26 (86.7%)	
Stádium eloszlás (FIGO 2018)				<b>&lt;0.01</b>
IA1, n (%)	4 (11.1%)	4 (66.7%)	0 (0%)	
IA2, n (%)	3 (8.3%)	1 (16.7%)	2 (6.7%)	
IB1, n (%)	24 (66.7%)	1 (16.7%)	23 (76.7%)	
IB2, n (%)	3 (8.3%)	0 (0%)	3 (10%)	
IB3, n (%)	2 (5.6%)	0 (0%)	2 (6.7%)	
Szövettan				
Laphámsejtes carcinoma	20 (55.6%)	3 (50%)	17 (56.7%)	
Adenocarcinoma	12 (33.3%)	1 (16.7%)	11 (36.7%)	
Adenosquamous carcinoma	2 (5.6%)	2 (33.3%)	0 (0%)	
Egyéb epithelialis daganatok	2 (5.6%)	0 (0%)	2 (6.7%)	
A műtéti eljárás típusa				
ART kétoldali artéria uterina lekötéssel, n (%)	30 (83.3%)	0 (0%)	30 (100%)	N/A
ART kétoldali artéria uterina megtartással, n (%)	1 (2.8%)	1 (16.7%)	0 (0%)	
Nem radikális szimpla trachelectomia, n (%)	5 (13.9%)	5 (16.7%)	0 (0%)	
Cervicalis stenosis, n (%)	6 (16.7 %)	1 (16.7 %)	5 (16.7 %)	<b>1</b>
Medián utánkövetés , év	13.6	16.4	13.2	
Megjegyzés: FSS= termékenységmegőrző műtét; ART= abdominális radikális trachelectomia.				

**3. Táblázat: A petefészek stimuláció kimenetele és a páciensek jellemzői**

	Csoport			P érték
	Összes páciens	Nem radikális	Radikális	
Az FSS és az első petesejt kinyerés közötti átlagos időintervallum, napok	1681	1864	1644	<b>0.6938</b>
Átlagos életkor az első petesejtnyeréskor, év	35.1	36.2	34.9	<b>0.4703</b>
BMI, átlag (kg/m <sup>2</sup> )	22.9	24.3	22.7	<b>0.2264</b>
Amh, átlag (ng/ml)	2.5	4.1	2.3	<b>0.2878</b>

Férfi eredetű Infertilitás	4 (11.1%)	0 (0%)	4 (13.3%)	
Egyéb női eredetű Infertilitás	12 (33.3%)	2 (33.3%)	10 (33.3%)	
Petefészek stimulációk száma	91	11	80	
A petefészek-stimulációk átlagos száma (páciensenként)	2.4	1.7	2.7	
A leszívott petesejtek átlagos száma	7.1	8.3	6.8	<b>0.4647</b>
Fertilizációs ráta	53% (311/585)	55% (37/67)	53% (274/518)	
Átlagos FSH dózis az 1. ciklusban (NE)	1811	1800	1815	<b>0.9597</b>
OS-válasz (átlagos FSH-dózis érett petesejtre vetítve az 1. ciklusban) (NE)	282	243	303	
Megjegyzés: OS = petefészek-stimuláció; FSS = termékenységmegőrző műtét.				

**4. Táblázat:** a termékenységmegőrző műtét eljárást követő IVF kezelések kimenetele.

	Csoport			P érték
	Összes páciens	Nem radikális	Radikális	
Páciens, n	36	6	30	
Petefészek stimulációk száma, n	91	11	80	
Embriók száma, n	311	37	274	
Embrió transzferek száma, n	95	11	84	
Terhességek száma, n	17	7	10	
Vetélések száma, n (%)	35% (6/17)	17% (1/7)	50% (5/10)	<b>0.3043</b>
1. trimeszterbeli vetélések, n	4	1	3	
2. trimeszterbeli vetélések, n	2	0	2	
Implantációs ráta, %	11% (19/167)	37% (7/19)	8% (12/148)	<b>0.0017</b>
CLBR petesejt leszívásra nézve, %	12% (11/91)	55% (6/11)	6% (5/80)	<b>0.0002</b>
Klinikai terhességek aránya embrió transzferre nézve, %	18% (17/95)	64% (7/11)	12% (10/84)	<b>0.0004</b>
Élveszületett gyermeket világra hozó nők aránya, %	28% (10/36)	83% (5/6)	17% (5/30)	<b>0.0035</b>
Koraszülés <37 hét előtt, n (%)	63.6 % (7/11)	50 % (3/6)	100 % (5/5)	<b>0.1818</b>
24-32 hét	14.3% (1/7)	0% (0/3)	40% (2/5)	
32-37 hét	85.7% (6/7)	100% (3/3)	60% (3/5)	
Átlagos terhességi kor a születéskor, hét	33.5	35.5	31	<b>0.0758</b>
Átlagos magzati születési súly, g	2203	2787	1473	<b>0.0515</b>
Megjegyzés: CLBR = kumulatív élveszületési ráta; FSS = termékenységmegőrző műtét; PR = terhességi arányszám.				

### 3. Új, innovatív eljárások vizsgálata a termékenység megőrzésében

A kumulusz petesejt komplex csoportok kinyerése transzvaginális punkcióval történt egyetlen petefészekből, mind a két páciens esetében. Az első páciens a második IVM-ciklusában történt fagyasztott embrió transzferből született egészséges gyermeke. A másik páciens az első IVM-ciklusában végzett friss blasztociszta-transzfert követően szült egészséges gyermeket.

Az alábbi táblázatban foglaltuk össze a páciensek jellemzőit és IVM kezeléseinek kimeneteleit.

**5. Táblázat:** A páciensek jellemzői és IVM kezelések kimenetelei

	Patient 1		Patient 2
Baseline patient characteristics*			
Age (years)	25		30
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.5		19.4
AMH (ng/mL)	24.5		12.3
AFC (N)	60		30
FSH (IU/L)	<0.1		7.5
LH (IU/L)	<0.1		8.8
Progesterone (nmol/L)	1.34		0.64
E2 (ng/L)	32.0		28.0
IVM cycle outcome	Cycle 1	Cycle 2	
COC retrieved (N)	70	77	30
MII oocytes (N)	35	37	25
2PN oocytes (N)	25	22	21
Cleavage-stage embryos (N)	17	7	20
Cryopreserved embryos (N/stage)	0	7 (d3)	7 (d5)
Fresh ET (N/stage)	1/BL4BB (d5)	0	1/BL4AA (d5)***
eFET (N/stage)**	N/A	4	N/A
eFET no. 1		1/8c gr2 (d4)	
eFET no. 2		1/C2 gr1 (d4)	
eFET no. 3		1/5c gr3 (d4)	
eFET no. 4		2/BL1 gr2, C2 gr2 (d4)***	
Live birth	0	1	1

COC cumulus-oocyte complex, MII metaphase II, 2PN two pronuclei, ET embryo transfer, SET single embryo transfer, DET double embryo transfer, Y yes, N no

\*Patient characteristics at intake (after unilateral oophorectomy)

\*\*Cleavage-stage embryos were vitrified on day 3; embryo transfer was performed 1 day after embryo warming

\*\*\*Resulting in live birth

## V. Megbeszélés

### 1. A termékenység megőrzése daganatos betegségekben Magyarországon

Felmérésünk az első olyan tanulmány, mely a magyarországi onkofertilitás helyzetének feltárásával foglalkozik. Bár a válaszadók területi eloszlása egyenetlen (fővárosi túlsúly), a válaszok többségében nem találtunk statisztikai különbségeket az ország különböző régiói között. Világosan látszik, hogy a választ adó onkológusok többsége gondol a fiatal női és férfi daganatos páciensei termékenységmegőrzésének lehetőségére. Ténylegesen azonban csak kis számban kerülnek beutalásra a termékeny korban lévő páciensek, ugyanis a válaszolók közel fele nyilatkozott úgy, hogy betegeit nem, vagy csak ritkán irányítja tovább meddőségi centrumba, 13%-uk pedig semmilyen termékenységmegőrző módszert nem említ az onkológiai kezelés előtt álló páciensnek. A fentiek háttérében a fertilitásprezervációs hálózatnak, a betegbeutalási rendszernek, a meddőségi szakemberekkel történő együttműködésnek és a közös szakmai irányelveknek a hiánya állhat. Az onkológusok többsége nem tudja, kinek a feladata a fertilitás megőrzését célzó kezelés felajánlása, illetve nagy arányban vannak azok, akik nem tudják, működik-e ma Magyarországon ezzel foglalkozó intézmény.

A másik nagy probléma, hogy nem megfelelően tájékozottak az onkológusok a különböző termékenységmegőrzési technikákkal kapcsolatban: módszertől függően 5–25% -ban elégedettek az erre vonatkozó ismeretükkel. A jelenlegi szakmai informáltságot jól mutatja az a tény, hogy az onkológusok fele szerint az embriófagyasztás nem elérhető módszer, miközben az embriófagyasztás az asszisztált reprodukciós eljárások közül az egyik legelterjedtebb eljárás.

Vizsgálatunkból kiderül, hogy kiemelkedő jelentősége van az onkofertilitási módszerekről szóló szervezett képzéseknek. Azok az onkológusok, akik több információval rendelkeznek ezen a téren, nagyobb arányban kérdezik meg fertilis korú pácienseiket gyermekvállalási terveikről, és nagyobb arányban irányítják őket meddőségi centrumokba.

A betegutak jelenlegi akadályai is jól kirajzolódnak a válaszokban. A magyar onkológusok kétharmada (65%) abban látja annak okát, hogy a fiatal daganatos betegek nem kerülnek beutalásra, hogy az onkológus és a meddőségi szakemberek együttműködése nem megfelelő. A fertilitásprezervációs hálózat hiányát 54%-ban, a naprakész információk hiányát pedig 55%-ban teszik ezért felelőssé. Azokban az országokban – például Nagy-Britanniában –, ahol a fertilitásprezervációs hálózat már több évtizede működik, legnagyobb részben a betegek klinikai állapota határozza meg a döntést, hogy az onkológus termékenységmegőrző eljárásra irányítja-e páciensét vagy sem. Cikkünk megírásakor hazánkban nem volt termékenységmegőrzés

témájú szakmai irányelv. Felmérésünk adatai alapján tehát egyértelművé vált, hogy igény és szükség van arra, hogy egy hivatalos szakmai állásfoglalás mentén tájékoztassuk és irányítsuk a pácienseket.

Egyértelműnek tűnik, hogy a fertilitásprezervációs hálózat és a két szakma együttműködésének logisztikai megszervezésével gyors javulás lenne várható a fertilitásprezerváción átesett daganatos betegek arányában.

## 2. Az IVF kezelés eredményességének vizsgálata korai stádiumú méhnyakrák műtéti ellátását követően

A méhnyakrák világszerte a harmadik leggyakoribb nőgyógyászati daganat, Magyarországon a 2015–2019-es időszakban évente átlagosan 153 új esetet regisztráltak 40 éves kor alatt [5]. Az invazív méhnyakdaganatok hagyományos műtéti kezelése magában foglalja a méh teljes eltávolítását, ezért a termékenység megőrzése érdekében a műtéti kezelés módosítása szükséges.

A korai stádiumú méhnyakrák esetén korábban radikális trachelectomia volt ajánlott, ez a méhnyak és a körülötte levő paracervicalis szövet radikális eltávolítását jelentette, mely mind hüvelyi, mind abdominalis úton kivitelezhető. Egyre több evidencia támasztja alá, hogy a korai stádiumú méhnyakrák és negatív nyirokcsomók esetén, kompromisszumok nélkül lehetséges a termékenység megőrzése [7,8]. A 2023-ban publikált retrospektív FERTISS tanulmány [9] rámutat arra, hogy a nem radikális méhnyak-eltávolítás (szimpla trachelectomia, magas conisatio) megfelelő onkológiai eredménnyel jár a 2 cm -nél kisebb daganatos páciensek esetében. A parametrectomia nem javítja a prognózist, miközben növeli a posztoperatív morbiditást, és rontja a későbbi gyermekvállalás szempontjából az esélyeket [9].

Retrospektív tanulmányunkban olyan, 2006 és 2022 között elvégzett IVF kezelések kimeneteli adatait vizsgáltuk, olyan korai stádiumú méhnyakrákon átesett betegeknél, akiknél korábban termékenységmegőrző műtétet végeztek.

Egyértelműen jobb reprodukciós rátát figyelhettünk meg az IVF kezelést követően a nem radikális műtéten átesett páciensek csoportjában. Az élve születési arányok tekintetében a nem radikális műtéten átesett páciensek esetében csaknem ötször magasabb volt az élve születési ráta. Mind a terhességi ráta (PR), mind a (CLBR) kumulatív élve születési ráta szignifikánsan magasabb volt a nem radikális csoportban. Ez a statisztikailag szignifikáns különbség rávilágít arra, hogy a radikális termékenységmegőrző műtétek rontják a reprodukív képességet.

Köztudott, hogy elsődlegesen a lombikkezelvek eredményességét az életkor határozza meg. Említésre érdemes, hogy a radikális műtéten átesett páciensek csoportjában kumulatív élve születési ráta alacsonyabb volt, annak ellenére, hogy a nők átlagéletkora is.

A termékenységmegőrző műtétet követően kialakuló meddőséget olyan egyéb tényezők is befolyásolhatják, mint a méhnyak radikális megrövidülése és ezáltal a méhnyaknyák megváltozása [10]. A fentiekén túl, a legújabb klinikai kutatások kimutatták, hogy önmagában a conisatio is dysbioticus hüvelyflóra kialakulásához vezethet, mely emelheti a koraszülések kockázatát [11]. Dysbioticus hüvelyi flóra esetén az asszisztált reprodukciós eljárások eredményessége csökken [12]. Vizsgálatunkban a radikális műtéten átesett pácienseknél az implantációs ráta is alacsonyabb volt, mely összefüggésbe hozható az arteria uterinák lekötése után esetlegesen létrejövő endo-myometriális ischémiás károsodással. Egyre több evidencia támasztja alá azokat az eredményeinket, miszerint a műtéti megközelítéstől függően változik az asszisztált reprodukciós kezelések eredményessége [13,14]. Plante és munkatársai prospektív vizsgálata szerint a nem radikális műtétet követően a páciensek kevesebb, mint 16%-nál fordult elő meddőség [15].

A szülészeti kimeneteket tekintve a radikális csoportban magasabb koraszületési és vetelési arányt figyelhetünk meg [16]. Bár vizsgálatunkban különbséget láttunk a vizsgált radikális és nem radikális csoportok között, a kis esetszám miatt szignifikanciát nem sikerült kimutatnunk.

Tanulmányunk hátrányai közé sorolható annak retrospektív jellege, a nem radikális csoport kis esetszáma, illetve a két csoport között, a tumor stádiumának eloszlásában mutatkozó szignifikáns különbség.

### 3. Új, innovatív eljárások vizsgálata a termékenység megőrzésében

Tanulmányunk rávilágít arra, hogy az in vitro maturáció (IVM) biztonságosan és eredményesen alkalmazható magas funkcionális petefészek kapacitással rendelkező páciensek kezelésében. Ezen páciensek esetében nemcsak a petefészek hiperstimulációs szindróma (OHSS) előfordulásának kockázata magasabb, hanem gyakrabban fordul elő a petefészek stimulációja során fellépő súlyos szövödmények.

Bár a lombikkezelvek során előforduló petefészek-torquatio ritka, a szakirodalom szerint előfordulásának gyakorisága 0,08-0,2% [17]. Torquatio esetén nem lehet eléggé hangsúlyozni a konzervatív sebészeti ellátás szükségességét, ugyanis súlyos termékenység csökkenést

eredményezhet a petefészek végleges elvesztése [18–20]. Rendkívül fontos torquatio esetén a korai diagnózis és az azonnali műtéti ellátás a petefészek életképességének megőrzése érdekében.

A policisztás morfológiájú petefészekkel (PCOM) és policisztás ovárium szindrómával (PCOS) érintett pácienseknél nagyobb eséllyel alakul ki OHSS a petefészek stimulációját követően. [21,22]. Bár a stimuláció előtt meghatározott magas antralis tüszőszám (AFC) és a magas anti-Müllerian-hormon (AMH) szint felhívja a figyelmet a fokozott válaszkésztségre, az OHSS és az esetleges torquatio előfordulásának előrejelzésében szerepük korlátozott.

A magas petefészek rezervvel rendelkező pácienseknél az IVM a koncencionális ovariális stimuláció biztonságos alternatívája [23–29]. Az IVM során a kumulusz-petesejt komplex kinyerése rövid gonadotropin stimulációt követően az antralis tüszőkből történik, mely minimális obszervációt igényel. A megfelelő petefészek rezervvel rendelkező páciens kiválasztása döntő fontosságú annak érdekében, hogy nagyszámú, éretlen petesejt álljon rendelkezésre az IVM-hez, mely kompenzálja az eljárás alacsonyabb eredményességét a standard IVF-hez képest.

## VI. A disszertáció legfontosabb új megállapításai

### 1. A termékenység megőrzése daganatos betegségekben Magyarországon

Tanulmányunk egy országos onkofertilitás-hálózat létrehozásához szükséges teendők felmérésének kezdő lépése. Egyértelműnek tűnik, hogy a fertilitásprezervációs hálózat és az onkológusok és a fertilitásprezervációval foglalkozó reprodukív szakemberek együttműködésének logisztikai megszervezésével gyors javulás lenne várható a fertilitásprezerváción átesett daganatos betegek arányában.

A felmérésünk eredménye alapján továbbá kijelenthető, hogy szükséges az onkológus kollégák ismereteinek bővítése a szakterületen, aminek elengedhetetlen feltétele az egységes szakmai irányelvek kidolgozása, mely munkánknak köszönhetően 2024-ben megtörtént, illetve egy hazai fertilitásprezervációs hálózat létrehozása. Ezzel elérhető lenne, hogy a páciensek gyorsan és szakmai szempontból pontosabb információt kapjanak, és nagyobb arányban jussanak hozzá termékenységmegőrző kezeléshez a daganatellenes kezelés megkezdése előtt.



## 2. Az IVF kezelés eredményességének vizsgálata korai stádiumú méhnyakrák műtéti ellátását követően

A korai stádiumú méhnyakrákos, reprodukív korú nők számára a termékenységmegőrző műtéti eljárások nélkülözhetlenné váltak a jövőbeli anyaság lehetőségének megteremtése érdekében. Az eljárás célja a biztonságos onkológiai ellátás mellett a reprodukív eredmények optimalizálása. A radikális műtétek továbbá jelentős morbiditással járnak, ezért a közelmúltban az alacsony kockázatú méhnyakrák esetében elfogadottá vált a kevésbé radikális műtéti eljárások alkalmazása is.

Tanulmányunk szerint a nem radikális műtéteket követően a lombikkezelés eredményessége szignifikánsan job, mint a radikális műtéten átesett páciensek esetében. Többek között az implantációs ráta és a kumulatív élveszületési ráta is magasabb a nem radikális műtéti csoportban. Eredményeink rávilágítanak arra, a terápiás terv felállításakor az onkológiai kezelés mellett a reprodukív kimenetelt is mérlegelni szükséges a korai stádiumú méhnyakrákban szenvedő páciensek esetén. További prospektív vizsgálat szükséges eredményeink validálásához, illetve szükséges azon tényezők vizsgálata is, mely esetlegesen rontják a reprodukív esélyeket a kezelést követően.

## 3. Új, innovatív eljárások vizsgálata a termékenység megőrzésében

A termékenység megőrzése esetén, amennyiben a konvencionális stimuláció kontraindikált, vagy a gonadotoxikus kezelés azonnali megkezdése indokolt, az *in vitro* maturáció (IVM), mint termékenységmegőrző eljárás sikeresen alkalmazható. Az IVM azonban speciális szakértelmet igényel, világszerte csak kevés lombikcentrumban érhető el [30].

Megfelelő eredményességgel, a magas tüszőszámmal (AFC), vagy AMH-val rendelkező páciensek esetében alkalmazható. Ezen páciensek esetében a konvencionális kezelés során fellépő szövődmények kockázata magasabb, nagyobb eséllyel fordul elő alhasi fájdalom, ováriális hiperstimulációs szindróma (OHSS), ritkábban petefészek torquáció, mely a petefészek túlzott válaszreakciójának következménye. Az *in vitro* maturáció egy kifejezetten páciens barát megközelítés, három napos hormonális előkészítést követően az éretlen petesejtek leszívása elvégezhető, melyet egy 48 órás laboratóriumi maturáció követ.

Az *ex-vivo* petefészekmintákból történő petesejtnyerést követő IVM alkalmazásával a termékenység megőrzését úgy maximalizálhatjuk, hogy a petefészekszövet fagyasztása mellett a szövetfeldolgozás során kinyert éretlen petesejteket is maturáljuk. Az *ex-vivo* kinyerést

követő IVM experimentális eljárásnak számít, kutatás-etikai bizottság jóváhagyását igényli [30].

## VII. Köszönetnyilvánítás

**Munkámat édesanyámnak és édesapámnak ajánlom, akik elindítottak az úton, de hagyták, hogy egyedül menjek végig rajta.**

Továbbá szeretnék köszönetet mondani férjemnek, Zolinak, amiért az ötletet és a támogatását adta, hogy Brüsszelbe mehessek fertilitásprezervációt tanulni. Szakmai tudása és excellens hozzáállása mindig és továbbra is nagy hatással van rám.

Köszönöm továbbá az Országos Kórházi Főigazgatóság Humánreprodukciós Igazgatóságon dolgozó kollégáimnak a lojalitást, a türelmet, és az elmúlt évek küzdelmes, de rendkívül gyümölcsöző együttműködését.

Külön köszönet a kisfiaimnak, akik ugyan nem vettek részt aktívan a dolgozat írásában, de jelenlétükkel minden napomat boldoggá teszik.

## VIII. Rövidítések

AMH	anti-Müller Hormon
ART	(assisted reproductive technology), asszisztált reprodukciós technológia
ASRM	(American Society for Reproductive Medicine), Amerikai Reprodukciós Orvostani Társaság;
BMI	(body mass index) testtömegindex
CLBR	(cumulative live birth rate), kumulatív élveszületési arány
CI	(confidence interval), konfidenciaintervallum
COH	(controlled ovarian hyperstimulation), ellenőrzött petefészek-túlstimuláció
DET	(double embryo transfer) dupla embriótranszfer
ET	embriótranszfer
ESHRE	(European Society of Human Reproduction and Embryology), Európai Reprodukciós és Embriológiai Társaság
FET	(frozen embryo transfer) fagyasztott embrió transzfer
FIGO	(International Federation of Gynecology and Obstetrics), Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség
FP	(fertility preservation), fertilitásprezerváció
FSH	folliculusstimuláló hormon
FSS	(fertility-sparing surgery), termékenység-megtartó műtét
GnRH	(gonadotropin-releasing hormone), gonadotropinfelszabadító hormon
HRT	(hormone replacement therapy), hormonpótló kezelés
ICSI	(intracytoplasmic sperm injection), intracitoplazmatikus spermium injekció
IUI	(intrauterine insemination), intrauterin inszemináció.
IVF	(in vitro fertilization), szervezeten kívüli megtermékenyítés
IVM	(in vitro maturation), in vitro maturációval
LH	luteinizáló hormon
NEAK	(National Health Insurance Fund of Hungary), Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
OHSS	(ovarian hyperstimulation syndrome), ovarialis hiperstimulációs szindróma
OS	(ovarian stimulation), ovárium stimuláció
PCOM	(polycystic ovarian morphology), polycisztás ovarium morfológiája
PCO	(polycystic ovarian syndrome), polycisztás ovarium szindróma
PR	(pregnancy rate), terhesség arány
SET	(single embryo transfer), egyedüli embrió transzfer
WHO	(World Health Organization), Egészségügyi Világszervezet

## IX. Hivatkozások

- [1] Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncology*. 2022; 8: 420–444.
- [2] Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod Update*. 2009; 15: 587–597.
- [3] Jayasinghe YL, Wallace WHB, Anderson RA. Ovarian function, fertility and reproductive lifespan in cancer patients. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018; 13: 125–136.
- [4] 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.
- [5] Nemzeti Rákregiszter – onkol.hu.
- [6] Sipos M, Polgár Cs, Vesztergom D, et al. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a daganatos nőbetegek termékenységének megőrzéséről. *EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY*. 2024;74(5): 869-891
- [7] Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, et al. An international randomized phase III trial comparing radical hysterectomy and pelvic node dissection (RH) vs simple hysterectomy and pelvic node dissection (SH) in patients with low-risk early-stage cervical cancer (LRESCC): A Gynecologic Cancer Intergroup study led by the Canadian Cancer Trials Group (CCTG CX.5-SHAPE). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;
- [8] Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31: 1317–1325.
- [9] Slama J, Runnebaum IB, Scambia G, et al. Analysis of risk factors for recurrence in cervical cancer patients after fertility-sparing treatment: The FERTILITY Sparing Surgery retrospective multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023; 228: 443.e1-443.e10.
- [10] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org). Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019; 112: 1022–1033.
- [11] Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999; 11: 307–311.
- [12] van den Berg M, Baysal Ö, Nelen WLDM, et al. Professionals' barriers in female oncofertility care and strategies for improvement. *Hum Reprod*. 2019; 34: 1074–1082.
- [13] Tamauchi S, Kajiyama H, Osuka S, et al. Reduced response to controlled ovarian stimulation after radical trachelectomy: A pitfall of fertility-sparing surgery for cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021; 154: 162–168.
- [14] Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, et al. The Effect of Abdominal Radical Trachelectomy on Ovarian Reserve: Serial Changes in Serum Anti-Müllerian Hormone Levels. *Journal of Cancer*. 2012; 3: 191–195.

- [15] Plante M, Renaud M-C, Sebastianelli A, et al. Simple vaginal trachelectomy in women with early-stage low-risk cervical cancer who wish to preserve fertility: the new standard of care? *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30: 981–986.
- [16] Vaginal Microbiota and Pregnancy Outcomes of Patients with Conization Histories | *Journal of Women's Health*. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2022.0440> [accessed: October 20, 2023].
- [17] Santos-Ribeiro S, Mackens S, Racca A, et al. Towards complication-free assisted reproduction technology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33: 9–19.
- [18] Mashiach S, Bider D, Moran O, et al. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril*. 1990; 53: 76–80.
- [19] Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, et al. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod*. 2003; 18: 2599–2602.
- [20] Weitzman VN, DiLuigi AJ, Maier DB, et al. Prevention of recurrent adnexal torsion. *Fertil Steril*. 2008; 90: 2018.e1-3.
- [21] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81: 19–25.
- [22] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; 110: 364–379.
- [23] De Vos M, Smitz J, Thompson JG, et al. The definition of IVM is clear-variations need defining. *Hum Reprod*. 2016; 31: 2411–2415.
- [24] Fadini R, Dal Canto MB, Mignini Renzini M, et al. Effect of different gonadotrophin priming on IVM of oocytes from women with normal ovaries: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2009; 19: 343–351.
- [25] Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril*. 1994; 62: 353–362.
- [26] Zheng X, Guo W, Zeng L, et al. Live birth after in vitro maturation versus standard in vitro fertilisation for women with polycystic ovary syndrome: protocol for a non-inferiority randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2020; 10: 035334.
- [27] Fadini R, Comi R, Mignini Renzini M, et al. Anti-mullerian hormone as a predictive marker for the selection of women for oocyte in vitro maturation treatment. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28: 501–508.
- [28] Guzman L, Adriaenssens T, Ortega-Hrepich C, et al. Human antral follicles <6 mm: a comparison between in vivo maturation and in vitro maturation in non-hCG primed cycles using cumulus cell gene expression. *Mol Hum Reprod*. 2013; 19: 7–16.
- [29] Siristatidis C, Sergeantanis TN, Vogiatzi P, et al. In Vitro Maturation in Women with vs. without Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10: e0134696.

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