

Dr. Langmár Zoltán, Dr. Paragi Péter, Dr. Bánhidy Ferenc

A női termékenység megőrzésének lehetőségei rosszindulatú daganatos betegségek kezelése során

A rákbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek és eljárások egyre jobb túlélési eredményeket és életminőséget biztosítanak. Ebből adódóan a reprodukzív funkciók megtartására irányuló törekvések is mind nagyobb hangsúlyt kapnak. Tovább hangsúlyozza az ilyen irányú kutatások fontosságát az, hogy napjainkban hozzávetőleg minden 700. felnőtt valamely gyermekkori rosszindulatú daganatos betegség túlélője. Becslések szerint 2010-re ez az arány jelentősen emelkedni fog, és csaknem minden 250. felnőttel számolnunk kell majd a gyermekkori rákbetegség sikeres kezelésének későbbi negatív hatásaival, így az onkoterápia okozta termékenységi zavarokkal is.

A termékenység megőrzésére ígéretes lehetőségek kínálóznak, de többségük még csak kísérleti stádiumban van. Az alkalmazandó módszerek kiválasztásánál figyelembe kell venni a beteg életkorát, valamint a rákbetegség hosszútávú kórjórólátát. Ehhez az érintett szakterületek képviselőinek (onkohematológus, gyermekgyógyász, nőgyógyász, asszisztált reprodukciós szakember) szoros együttműködése és konzultációja szükséges. Az említettek figyelembe vétele mellett a pácienseket (gyermekes esetén hozzátartozóikat) részletesen fel kell világosítani a szóba jövő módszer részleteiről, valamint a rendelkezésre álló adatok alapján megállapítható előnyökről, esetleges hátrányokról, és kockázatokról. Nem szabad elfeledkezni arról sem, hogy egyes eljárások (pl. petesejtnyerést megelőzően alkalmazott stimulációs hormonkezelések) jelentősen késleltethetik az onkoterápia megkezdését.

Az onkológiai kezelések hatása a termékenységre

Ismert tény, hogy mind a citotoxikus kezelés, mind a sugárterápia a petefészkek reprodukzív funkcióinak károsodását eredményezi. Ezek a folyamatok általában időelőtti (korai) menopauzához, és termékenységi zavarokhoz, infertilitáshoz vezetnek. Emellett a nemi hormonok termelésének megszűnése miatt egyéb súlyos következményekkel (csonttritkulás, kardiovaszkuláris kockázat növekedése, pszichovegetatív tünetek) is számolnunk kell.

Sugárkezelés

Az emberi ivarsejtek rendkívül érzékenyek az ionizáló sugárzással szemben. Az irradiáció okozta ivarsejt-károsodás fokát a sugárzás kumulatív dózisa, a kezelendő célterület elhelyezkedése és nagysága, valamint a beteg életkora határozza meg. Idősebb életkorban nagyobb fokú károsodással kell számolni. Több tanulmányban leírták, hogy az irradiációs kezelésen átesettek körében nagyobb arányban fordulnak elő spontán vetélések. A központi idegrendszeri daganatok kezelése során alkalmazott koponya-besugárzás a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely befolyásolásával, „megszakításával” fejt ki negatív hatását a termékenységre. Igazolták, hogy a pubertás előtti időszakban alkalmazott teljestest-besugárzás mintegy 55-80%-ban okozott teljes petefészkek-leállást.

Csontvelő-transzplantáció

A csontvelő-átültetés az elmúlt 30 évben több rosszindulatú hematológiai betegség hatékony terápiás módszerévé vált. A kezelési sémák nagy dózisú kemoterápiából állnak, irradiációs kezeléssel, vagy anélkül. Ezt követően kerül sor a transzplantációra. Egy tanulmányban 38 ezer páciens teherbeesési arányát vizsgálták, akik gyermekkorban csontvelő-transzplantáción estek át. A vizsgált csoportban mindössze 129 terhesség következett be. A rend-

kívül alacsony teherbeesési arány számos más tanulmányban is igazolódott.

Kemoterápia

A citotoxikus kezelést követően kialakult ivarsejt-károsodás foka függ a betegek életkorától, az alkalmazott gyógyszertől, valamint a készítmény kumulatív dózisától. A citosztatikumokról elmondható, hogy az adott szerrel kapcsolatban nagyon nehéz pontosan kiszámítani, illetve előre megjósolni az általa okozott károsodás mértékét, mivel a gyógyszereket általában kombinációkban alkalmazzák. A kemoterápiás kezeléseket után kialakult petefészkek-károsodás, és reprodukzív funkciócsökkenés azonban jól ismert következmény. A legsúlyosabb ivarsejt-károsodást az alkilálószerek okozzák. Egy nagy klinikai vizsgálatban 20 évig követték olyan pácienseket, akik gyermekkori kemoterápián estek át, és megállapították, hogy a betegek 42%-ánál alakult ki korai menopauza a 31 éves életkorig. Természetesen ezeknél a pácienseknél, ahogy azt a korábbiakban már említettük, a petefészkek működés leállása, és így a nemi hormontermelés megszűnése kapcsán számos más kórállapot kialakulásának kockázataival (csonttritkulás, kardiovaszkuláris kockázat-fokozódás, pszichés zavarok) is számolnunk kell. Külön problémát jelent, hogy a kezeléseket befejeztét követően, a rendszeres vérvételek visszatérése sem jelzi biztonsággal a petefészkek reprodukzív funkciójának megmaradását, illetve azt, hogy a betegeknek nem fog-e bekövetkezni korai menopauza. Ennek megfelelően azt tanácsolhatjuk ezeknek a pácienseknek, hogy a kezeléseket befejezése után, 6-12 hónapos betegségmentes időszakot követően, lehetőleg néhány éven belül vállalkozzanak terhességre.

Idősebb életkorban (38-40 éves kor felett) nagyobb arányban kell számolni a petefészkek működés leáll-

Dr. Langmár Zoltán,^{1,2} Dr. Paragi Péter,¹ Dr. Bánhidy Ferenc¹

¹Semmelweis Egyetem, II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

1082 Budapest, Üllői út 78/A

²Budai Egészségközpont

1122 Budapest, Nagy J. u. 8.

lásával, mivel fiatal pácienseknél még lényegesen több primordiális tüsző tartalékával (rezerv) számolhatunk.

A fertilitás megőrzésének lehetőségei

A fertilitás megőrzésére, az onkoterápiás kezelés utáni időszakra történő „átmentésére” sebészi és asszisztált reprodukciós módszerek állnak rendelkezésre, amelyek jelentős része, ígéretes volta ellenére, még kísérleti stádiumban van. Gyermekkorban, a pubertást megelőző időszakban csak a petefészekszövet fagyasztása és későbbi felhasználása tűnik alkalmazhatónak, de reproduktív életkorban levő fiatal pácienseknél a többi módszer is választható a későbbi termékenység megőrzésének céljával.

A petefészek sebészi „áthelyezése” (oophoropexia)

Számos rosszindulatú daganat kezelése során kell alkalmazni kis-medencei sugárkezelést, amely a korábbiakban leírtaknak megfelelően károsítja az ivarsejteket, illetve megszüntetheti a petefészkek működését. A jelen álláspont szerint a petefészkek áthelyezését (transzpozíció) laparoszkópia útján javasolt elvégezni, amely lényegesen kisebb műtéti terhelést jelent a beteg számára. A beavatkozás lényege, hogy a petefészkeket, azok vérellátásának megőrzésével távolabb helyezzük a sugárkezelés célterületétől (oophoropexia). Ezzel a módszerrel biztosítható lehet a későbbi fertilitási képesség, mivel a petefészkek sugárterhelése 5-10%-osra csökkenthető, minimalizálva ezzel a károsodás veszélyét.

Megtermékenyített petesejt konzerválása

A megtermékenyített petesejtek mélyfagyasztva történő tárolása (krioprezerváció), és a rákbetegségből való gyógyulást követő beültetése jól bevált, technikáját tekintve részletesen kidolgozott asszisztált reprodukciós eljárás. Hátránya azonban, hogy a petesejtnyerést megelőzően a petefészekműködés ellenőrzött hormonális túlstimulációját igényli, amely átlagosan 2-5 hetet vesz igénybe. Az onkoterápiát így csak késve lehet elkezdni, és

ez igen nagy hátrányt jelenthet a betegek gyógyulása szempontjából. Nem alkalmazható pubertás előtti életkorban, és azoknál a nőbetegeknél, akiknek nincsen partnerük, és donor hímivarsejtek felhasználását sem fogadják el. Emellett a magas ösztrogénszintet eredményező kezelések bizonyos ösztrogénfüggő daganatok (pl. emlőrák) progressziója szempontjából is kockázatot jelentenek. Ezekben az esetekben inkább tamoxifen vagy az aromatázgátló letrozol alkalmazását ajánlják, de a klinikai tapasztalatok még nem egyértelműek ezen a téren. Számos etikai és jogi kérdés is felvetődik e módszerrel kapcsolatban, ugyanis nincsen egyértelmű állásfoglalás arra vonatkozólag, hogy mi történjék a fagyasztva tárolt („számfeletti”) embriókkal a betegek esetleges elhalálása esetén. Ennek ellenére az embrió krioprezerváció kidolgozott, és jól bevált asszisztált reprodukciós eljárás, és így mindenképpen helye van a rákbetegek termékenységének megőrzésében, és a gyógyulás utáni gyermekvállalás biztosításában.

Petesejt-konzerválás

Ígéretes módszer a petesejtek mélyfagyasztva történő tárolása, és későbbi felhasználása in vitro fertilizáció során. E módszerrel is hátrányt jelent azonban az, hogy a petesejtnyerést megelőzően időigényes petefészkek-stimulációs protokollokat kell alkalmazni. Egyelőre nagyon kevés az ilyen módon létrejött terhességek, illetve elveszülések száma, de már Magyarországon is megszületett az első magzat mélyfagyasztva tárolt petesejt megtermékenyítésének segítségével. Világviszonylatban 200-250-re tehető az ilyen úton létrejött terhességek, illetve szülések száma. A módszer alkalmazása során számos technikai nehézséggel is számolni kell. A petesejt a nagy víztartalom, és méret, valamint az alacsony térfogat/felület arány miatt rendkívül érzékeny az alacsony hőmérsékletekkel szemben. Számolni kell a jégkristályképződéssel, és az osztódás folyamatában kiemelkedő szerepet játszó mitotikus orsó károsodásával annak ellenére, hogy a legújabb tanulmányok adatai szerint az osztódási orsó lényegesen nagyobb ellenálló képességgel rendelkezik a fagyasz-

tással szemben, mint azt korábban gondolták. Nagy különbség van az érett és az éretlen petesejtek hűtésével szembeni érzékenysége között is. Az éretlen petesejtek lényegesen nagyobb arányban élnek túl a fagyasztás-felolvasztás folyamatát. Ugyanakkor az éretlen petesejtek esetében komoly probléma, hogy a felolvasztás után csak igen kevés petesejt juttatható el abba az állapotba, amikor már alkalmas a megtermékenyülésre. Speciális konzerváló oldatokat és fagyasztási eljárásokat dolgoztak ki az eredmények javítása érdekében. Sokáig a Chen és mtsai által javasolt lassú fagyasztás-gyors felolvasztás módszerét alkalmazták, de újabban a krioprotektív oldatok fejlesztésével, majd a jégkristályképződés megakadályozását szolgáló vitrifikációs eljárással (erősen koncentrált krioprotektív oldat és mínusz 150 fokos hűtés) kedvezőbb eredményeket értek el. Igazolták, hogy a petesejtek 64-69%-a sikerrel túléli az eljárást. Intracitoplazmatikus spermium injekció (ICSI) alkalmazásával tovább fokozható az eredményesség.

További klinikai vizsgálatok szükségesek még azonban a módszer tökéletesebb tételéhez, ugyanis a jelenlegi terhességi arányok jelentősen alacsonyabbak az embrió krioprezerváció során tapasztaltakhoz képest. Ennek ellenére a módszerről elmondható, hogy alkalmazásakor sokkal kevesebb etikai és jogi probléma vetődik fel (nem szükséges partner és donor spermium). A fagyasztott, majd felolvasztott petesejtek túlélési aránya sajnos jelenleg még elfogadhatatlanul alacsony. Ez a korábbiakban már említett folyamatok bekövetkeztével magyarázható. A fagyasztás-felolvasztás során alkalmazott technológiák tökéletesítése azonban már jelentősen jobb túlélési arányokat eredményez, várhatóan sokkal kedvezőbb terhességi arányokkal.

Petefészekszövet konzerválása

Az eljárás során több száz primordiális tüsző tárolása biztosítható, és nem kell előzetes petefészkek-stimulációt sem alkalmazni. Az éretlen petesejtek kisebb méretűek, és bizonyos anatómiai struktúrák (zona pellucida, kérgi granulomok) hiánya miatt jelentősen ellenállóbbak

a fagyasztással szemben, mint az érett oocyták. Élő sejt fagyasztással történő tárolásáról először 1948-ban számoltak be, amikor kifejlesztették a krioprotektív hatású glicerolt.

1994-ben birkákon végzett kísérletek során a termékenység visszatértéről számoltak be petefészekszövet autotranszplantációját követően. Tíz évvel később, 2004-ben született meg az első, petefészekszövet visszaültetését követően természetes úton fogant gyermek, akinek édesanyja IV. stádiumú Hodgkin-kór miatt kemoterápiás kezeléssel esett át.

A petefészekszövet visszaültetése történhet a kismedencébe, a petefészek eredeti helyének közelébe (orthotopikus transzplantáció), vagy a test más részeibe, pl. az alkar, vagy a has bőre alá (heterotopikus transzplantáció). Utóbbi előnye lehet, hogy a petefészekszövet működésének ellenőrzése, és az *in vitro* fertilizáció céljára történő petesejtnyerés is lényegesen egyszerűbb. Ahogy idővel egyre több centrumban nyílik lehetőség a petefészekszövet fagyasztására, szükségesnek látszik, hogy az asszisztált reprodukciós szakemberek mielőbb egységes klinikai irányelveket dolgozzanak ki, amelyekben rögzítésre kerül, hogy milyen esetekben kerülhet/kerüljön sor a módszer alkalmazására. Mindenképpen hangsúlyozandó, hogy az eljárás jelenleg még kísérleti volta miatt csak olyan pácienseknél alkalmazható, akik a rákbetegségből való gyógyulást követően hosszútávú túlélésre számíthatnak. A petefészekszövet krioprezervációjának, és visszaültetésének biztonságossága kulcsfontosságú kérdés a rákbetegek esetében. *Kim és mtsai* Hodgkin, és non-Hodgkin lymphoma miatti kezeléseket megelőzően, emberi petefészekszövet xenotranszplantá-

cióját, kísérleti állatokba ültetését végezték el. Vizsgálataik során nem igazolták a lymphoma kiújulását. Mindezen tapasztalatok ellenére, más daganattípusok esetében ezt még nem sikerült egyértelműen igazolni, ezért a módszer alkalmazása csak gondos onkológiai-daganatpatológiai konzultáció után, a kockázat és várható előnyök mérlegelését követően, a páciens kérésére kerülhet alkalmazásra. Az egyes sejtek fagyasztásához képest a szövetek fagyasztása lényegesen problematikusabb lehet, hiszen ezek eltérő sejttípusokat tartalmaznak, amelyeknek az alacsony hőmérséklettel, és a felolvasztással szembeni ellenállóképessége, érzékenysége, és így sérülékenysége különböző fokú. Az említettek figyelembevételével több fagyasztási-felolvasztási protokollt vizsgálnak a hatékonyság, és a petesejtek túlélése szempontjából. Összességében elmondható, hogy nincsenek még egységes protokollok a petefészekszövet krioprezervációjának technikájára vonatkozólag.

A petefészekszövet konzerválásával kapcsolatos kutatások jövőbeli irányvonalai

A jövőben alkalmazható módszerek egyike lehet a fertilitás megőrzése szempontjából a teljes petefészek visszaültetése az érellátást biztosító anasztomózis készítésével, megakadályozva ezzel a petefészekszövet ischaemiás károsodását. Ennél az eljárásnál nem a sebészi technika, hanem a teljes petefészek konzerválásának technikája a problematikus. Egyelőre még csak patkányokon folytatott kísérletek jártak sikerrel. Az ischaemia a tüszők túlélése szempontjából is nagyobb veszélyt jelent, mint maga a fagyasztás-felolvasztás eljárása. Ennek megfelelően

a szöveti ischamia megakadályozásában, illetve csökkentésében szerepet játszó vegyületek vizsgálata a kutatások további hangsúlyos területét képviselik. A tumoros sejtek esetleges visszajuttatásának veszélye mindenképpen komoly megfontolást igénylő kérdés. A módszer azonban mindenképpen ígéretesnek tűnik, mert gyermekkori onkoterápiát megelőzően is kivitelezhető lehet, és biztosíthatja a betegek későbbi termékenységét.

Irodalomjegyzék:

1. Donnez J. és mtsai: *Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue*. The Lancet, 2004,364:1405-1410.
2. Jain J. K. és mtsai: *Oocyte cryopreservation*. Fertility & Sterility, 2006,86(S3):1037-1046.
3. Kim S. S.: *Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions*. Fertility & Sterility, 2006,85(1):1-11.
4. Konc J. és mtsai: *A petesejtmélyhűtés jelentősége a radio- és/vagy kemoterápiás gyógykezelésben részesített fiatal nőbetegek termékenységének megőrzésében*. Orvosi Hetilap, 2006(147),14:655-658.
5. Lampé L.: *A fertilitás megőrzésének lehetőségei malignus nőgyógyászati tumorok esetén*. Magyar Onkológia, 2005,49(4):331-335.
6. Langmár Z. és mtsai: *A termékenység megőrzésének lehetőségei rosszindulatú daganatos nőbetegek kezelése kapcsán*. Orvosi Hetilap, 2007, 148 (47): 2219-2224
7. Oktay K. és mtsai: *Ovarian transplantation in humans: indications, techniques and the risk of reseeded cancer*. European J. Obstetrics & Gynecology, 2004,113S:S45-S47.
8. Oktay K. és mtsai: *Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue*. The Lancet, 2004, 363:837-840.
9. Stern C. J. és mtsai: *Fertility preservation in female oncology patients*. Australian New Zealand J. Obstetrics & Gynaecology, 2006,46:15-23.
10. Wallace W. H. B. és mtsai: *Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?* Lancet Oncology, 2005,6:209-216.

Az Év Gyógyszere

A **Spiriva® HandiHaler®** az Év Gyógyszere Díjat megosztva kapta a vastagbélrák kezelésére szolgáló **Avastinnal®**.

A **Spiriva® HandiHaler®** pozitívan befolyásolja a betegség klinikai lefolyását és segít megváltoztatni a betegséggel való együttélést. Hatékonyágát kiterjedt klinikai fejlesztési program igazolja, amelynek során több mint 25 ezer beteg kezeltek. A **Spiriva®** (hatóanyaga: tiotropium) az első és egyetlen naponta egyszer alkalmazandó COPD gyógyszer, amely 24 órás hörgőtágító hatást fejt ki az M₃ receptorok tartós gátlása révén. A **Spiriva®** csökkenti a simaizomtónust és ezáltal tágítja a légutakat, ami a tüdőfunkció jelentős és tartós javulását eredményezi.

A **HandiHaler®** egy porinhaláló eszköz, amelyet a Boehringer Ingelheim kifejezetten a **Spiriva®** bejuttatására fejlesztett ki.

Az **Avastin®** (Roche) több daganattípusban alkalmazható, többek között a második leggyakoribb vastagbél- és végbélrákban, valamint a nők körében leggyakoribb emlőrákban is. Előnye, hogy célzottan a daganatra hat, vagyis nem a szervezet összes sejtjét támadja meg, hanem sebészkésszerűen elsősorban a beteg, daganatos sejteket. Ezáltal meghosszabbítja a túlélést, mellékhatásai pedig jelentősen eltérnek a kemoterápiás szerek rettegett mellékhatásaitól, így nem okoz hajhullást sem.