



Názov:

**Prezervácia fertility u dievčat v detskom
a adolescentnom veku z onkologických
aj neonkologických indikácií**

Autori:

**MUDr. Zuzana Nižňanská, PhD.
MUDr. Peter Feldmár**

Oponenti:

**MUDr. Peter Harbulák, PhD.
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.
doc. MUDr. Jozef Babala, PhD.
MUDr. Martin Petrenko, CSc.**

Špecializačný odbor:

Gynekológia a pôrodnictvo

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Prezervácia fertility u dievčat v detskom a adolescentnom veku z onkologických aj neonkologických indikácií

Číslo ŠP	Dátum predloženia Komisii MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
296	24. október 2023	<i>schválené</i>	15. november 2023

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Zuzana Nižňanská, PhD.; MUDr. Peter Feldmár

Oponenti:

MUDr. Peter Harbulák, PhD.; prof. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.; doc. MUDr. Jozef Babala, PhD.; MUDr. Martin Petrenko, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Ingrid Dúbravová; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščiková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, MBA, MPH; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ludmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Martina Šimonovičová

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

prezervácia fertility, deti, adolescentky, onkologické indikácie, neonkologické indikácie, prezervácia oocytov, prezervácia ovariálneho tkaniva

Zoznam skratiek a vymedzenie pojmov

ADOL	Adolescencia = vývoj po nástupe menarché do dosiahnutia dospelosti (podľa WHO 21 rokov, podľa legislatívy 18 rokov)
AMH	antimulleriánsky hormón
ART	techniky asistovanej reprodukcie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
COSA	Clinical Oncology Society of Australia
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ESMO	European Society of Medical Oncology
FIGIJ	Federation International Gynecologie Infantil et Juvenil
GT	gonadotoxicita
HCCT	Hematological Stem Cell Transplantation = transplantácia kmeňových buniek
IVF	in vitro fertilizácia
NASPAG	North American Society of Pediatric and Adolescent Gynecology
OTC	ovarian tissue conservation = kryokonzervácia ovariálneho tkaniva
OTT	ovarian tissue transplantation = transplantácia ovariálneho tkaniva
PF	prezervácia fertility
POF	premature ovarian failure= predčasné zlyhanie ovarií
POI	primary ovarian insufficiency = predčasná ovariálna insuficiencia
PP	Predpubertálne obdobie = detský vek pred nástupom hormonálnej aktivity
PUB	Pubertálny vek = hormonálna aktivita a vývoj pred nástupom menarché
RT	rádioterapia
SEOM	Sociedad Espanola de Oncologia Medica

Úvod – opis problematiky

Metódy prezervácie fertility sú dobre rozvinuté, sofistikované, všeobecne dostupné a podliehajú stále ďalšiemu zdokonaľovaniu. Pre dospelú populáciu sú možnosti prezervácie fertility zo zdravotných aj sociálnych dôvodov dobre definované. Podľa platnej legislatívy sú dobre vymedzené a dostupné.

Pre detskú a adolescentnú populáciu v nie sú v literatúre všeobecne platné odporúčania. Na základe analýzy veľkého počtu literárnych zdrojov boli vytvorené dodatky v odporúčaníach onkologických spoločností a spoločností reprodukčnej medicíny (ASCO, ESHRE...). Rovnako možno nájsť odporúčania s lokálnou platnosťou v zmysle „clinical practice guidelines“ alebo „best practice“ ale ich kvalita v zmysle hodnoty dôkazu je rôzna (resources FIGIJ). Stále sa pracuje na ich zlepšovaní.

V detskej a adolescentnej populácii vystáva celý rad klinických problémov, ktoré vedú k ohrozeniu budúcej fertility, alebo sú priamou hrozbou jej straty. Ide o detské a adolescentné pacientky s malígnymi ochoreniami, ktoré vyžadujú chemoterapiu, rádioterapiu, prípadne biologickú liečbu. Tiež je tu skupina pacientiek s benígnymi ochoreniami, ktoré si vyžadujú

liečbu, ktorá je gonadotoxická a predstavuje potenciálne ohrozenie fertility. Ďalšou skupinou sú adolescentky s predčasným zlyhaním ovariálnej funkcie. Časť z nich sú pacientky s genetickými odlišnosťami, ktoré je možné v predstihu identifikovať. Poslednou skupinou sú dievčatá so zlyháváním ovariálnej funkcie bez predchádzajúcich okolností, ale podarí sa ich podchytiť v priebehu procesu zlyhávania so zachovaným zvyškom ovariálnej rezervy.

Kryoprezervácia oocytov a/alebo embrya a kryokonzervácia ovariálneho tkaniva sú dve metódy v súčasnosti schválené spoločnosťami pre reprodukčnú medicínu (ESHRE, AFS...) a sú dokumentované povzbudivé výsledky. Sú dostupné a technicky uskutočniteľné aj v detskej a adolescentnej populácii. Výber techniky závisí na veku, hormonálnom stave pacientky, základnom ochorení a zdravotnom stave.

Pre detskú a adolescentnú populáciu je preto rovnako ako pre dospelých dôležité a potrebné aj v našich podmienkach vymedzenie indikačného zoznamu a umožnenie dostupnosti metód prezervácie fertility hrađených aj z verejného zdravotného poistenia.

Tento dokument je adaptáciou odporúčaných postupov spoločností reprodukčnej medicíny a onkologických spoločností (ESHRE, AFS, ASCO, COSA, ESMO) a lokálnych spoločností pre gynekológiu a reprodukčnú medicínu vrátane štandardného postupu pre liečbu porúch plodnosti MZ SR. Všetky sú uvedené v pripojenom zozname literárnych zdrojov. Cieľom dokumentu je doplniť štandardný postup č. 0289 Diagnostika, liečba a prevencia porúch plodnosti o indikačný zoznam pre tento okruh populácie dievčatá v detskom veku a adolescentky.

Tento dokument je adaptáciou údajov získaných z literárnych zdrojov. Predovšetkým odporúčaných postupov spoločností reprodukčnej medicíny a onkologických spoločností (ESHRE, AFS, ASCO, COSA, ESMO) a lokálnych spoločností pre gynekológiu a reprodukčnú medicínu vrátane štandardného postupu pre liečbu porúch plodnosti MZ SR. Všetky sú uvedené v pripojenom zozname literárnych zdrojov. Cieľom dokumentu je doplniť štandardný postup a indikačný zoznam pre tento okruh populácie.

Vymedzenie cieľových skupín:

1. Predpubertálne pacientky – detský vek
2. Pubertálne dievčatá pred nástupom menarché
3. Adolescentné pacientky

Základné kritériá pre indikáciu detskej a adolescentnej pacientky k prezervácii fertility:

1. Individuálne prehodnotenie a stanovenie rizika pre podstúpenie techník prezervácie fertility
2. Opakované prehodnotenie rizika a benefitu multidisciplinárnym tímom podľa základného ochorenia pacientky
3. Pacientky s ovariálnym zlyhaním nie sú už vhodnými kandidátkami pre prezerváciu fertility

Posudzovanie indikácie:

Posudzovanie je potrebné vykonať v dvoch krokoch podľa vyššie uvedených kritérií.

1. Ošetrojúci lekár v závislosti od základného ochorenia (viď indikácie PF)
2. Multidisciplinárny tím (odborník príslušného základného ochorenia, odborník reprodukčnej medicíny, odborník vykonávajúci odber materiálu)

Ako pripraviť detskú a adolescentnú pacientku na možnosť PF

Plodnosť je komplexná a psychike vzdialená myšlienka, najmä pre deti. Napriek tomu by sa deti, ktoré tomu rozumejú aj adolescentky mali zapojiť do diskusie o tom, ako môže liečba základného ochorenia ovplyvniť ich plodnosť. U adolescentných pacientok je situácia jednoduchšia, ale tiež je potrebné posúdiť stupeň mentálneho vývoja. Treba nájsť také spôsoby ako o veci hovoriť, ktoré sú primerané veku. Na zváženie je:

1. postup v dvoch krokoch – prvá diskusia s rodičmi alebo zákonným zástupcom a až následne spolu s dieťaťom
2. Poučenie spoločne v prvom kroku

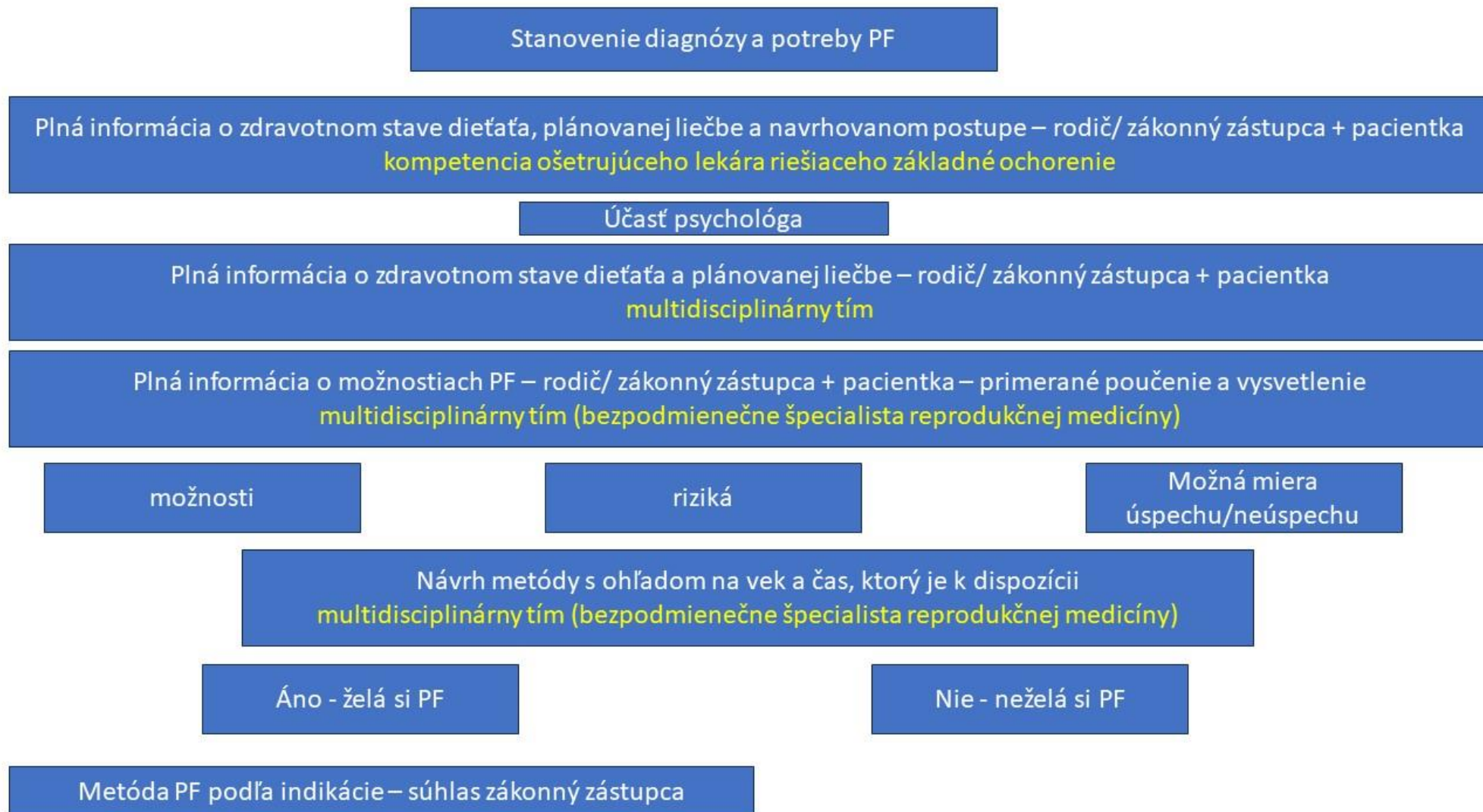
Odporúčaná je účasť psychológa na príprave aj rozhodovaní.

Obsahom prípravy má byť poučenie rodiča a zákonného zástupcu o:

- Rizikách postupu
- Možných komplikáciách
- Možnej miere úspechu a neúspechu

Rovnako ako k akémukoľvek výkonu pred dosiahnutím právnej dospelosti aj k výkonom za účelom PF dáva požiadavku aj súhlas rodič alebo zákonný zástupca. Súhlasom dieťaťa a adolescentky k výkonu sa rozumie, ak sa po primeranom vysvetlení procedúre nebráni.

Schéma č. 1: Prípravy detskej a adolescentnej pacientky na PF



Kompetencie

Tím špecialistov pre posudzovanie a výkon PF pre detskú, pubertálnu a adolescentnú pacientku:

Tím má byť zložený zo špecialistov, ktorí sú zodpovední za stanovenie postupu liečby základného ochorenia, za stanovenie rizík liečby, za aplikáciu liečby, špecialista reprodukčnej medicíny a špecialista zodpovedný za praktický výkon metódy prezervácie fertility. Dôležité je zabezpečiť aj dostupnosť psychológa.

- Špecialista reprodukčnej medicíny
- Detský gynekológ
- Gynekológ
- Detský chirurg
- Detský onkológ
- Detský rádiológ, rádiológ
- Iný špecialista podľa povahy základného ochorenia vyžadujúceho gonadotoxickú liečbu
- Psychológ
- Embryológ
- (Fakultatívne patológ)

Materiálne a technické zabezpečenie

Na realizáciu ochrany a zachovania fertility pre detskú a adolescentnú populáciu je potrebné zaistiť nasledovné:

- Vybavenie špecializovaného pracoviska pre špecialistu v odbore, ktorý rieši základné ochorenie – komplexne
- Dostupnosť centra asistovanej reprodukcie so zodpovedajúcim vybavením (podľa Vestníka MZ SR) a prispôbením pre prácu s detskou a adolescentnou pacientkou.
- Vybavenie laboratória centra asistovanej reprodukcie, zabezpečenie techniky vitrifikácie oocytov aj ovariálneho tkaniva.
- Dostupnosť kvalifikovaného detského chirurga, detského gynekológa, gynekológa so skúsenosťou s požadovanými technikami.
- Vybavenie operačnej sály (pracovisko detskej chirurgie, alebo gynekológie)
- Dostupnosť laparoskopickej techniky prispôbenej veku pacientky
- Vo všetkých bodoch zabezpečiť podmienky prispôbitel'né veku pacientky

Gonadotoxicita v detskej a adolescentnej populácii

Gonadotoxicitou (GT) sa rozumie možné poškodenie gonád všeobecne. To znamená u onkologických ako aj u nenkologických pacientok. Môže byť spôsobená rádioterapiou, chemoterapiou, imunoterapiou alebo aj spolupôsobením viacerých z nich. U detských onkologických pacientok celkovo sa GT uvádza medzi 8 a 30 %, ale v niektorých kombináciách vysokorizikových detí sa môže toto riziko zvýšiť až na 70 – 90 %. Pojem GT sa v literatúre spája aj s dôsledkami chirurgického zákroku na ováriách.

1. Chemoterapia

Chemoterapia je gonadotoxická u oboch pohlaví. Riziko GT závisí od typu prijatej liečby predovšetkým od obsahu alkylačných činidiel. Alkylačné činidlá sú vysoko gonadotoxické. Chemoterapia môže redukovať primordiálne folikuly aj znížiť počet rastúcich folikulov, čím môže dochádzať k deštrukcii ovariálnej rezervy. Alkylačné činidlá podstatne urýchľujú aktiváciu a atréziu primordiálnych folikulov, čo vedie k predčasnej ovariálnej insuficiencii (POI) a trvalej amenoree. Okrem toho môže dôjsť k poškodeniu ovariálnej strómy, až k jej fibróze na základe vaskulárneho poškodenia. Dlhodobé sledovanie pediatrických pacientok tiež preukázalo významný pokles antimüllerianskeho hormónu (AMH) po liečbe rakoviny, čo znamená zníženie ovariálnej rezervy a budúce problémy s plodnosťou.

Rozhodujúca je kumulovaná dávka a predovšetkým stav vývoja pohlavných žliaz pred začatím liečby. Preto je dôležitý najmä vek pacientky. Chemoterapeutiká možno rozdeliť do kategórií podľa miery GT (Guidelines ACOG, Loren 2013). Dievčatá s intermediárnou až vysokou mierou rizika sú indikované na využitie metód PF (prezervácia ovariálneho tkaniva, stimulovaných oocytov, embryí). Podľa niektorých zdrojov sa považovala farmakologická ochrana gonád všeobecne za nedostatočnú. Podľa novších zdrojov (ESMO Guidelines Committee: June 2020) na základe dostupných dôkazov by sa použitie GnRh analógov počas chemoterapie malo považovať za štandardnú možnosť zachovania funkcie vaječníkov u premenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka podstupujúcich (neo)adjuvantnú systémovú cytotoxickú liečbu. U premenopauzálnych žien s inými malignitami, ktoré sú kandidátkami na gonadotoxickú liečbu napriek obmedzenému množstvu dostupných údajov by mohlo byť použitie analógov GnRH benefitom vzhľadom na zabezpečenie terapeutickej amenorey a prevencie rizika menometrorágie. Ochrana GnRh teda môže byť dostatočná na zachovanie endokrinnnej produkcie vaječníkov, ale nie na ochranu plodnosti. Dočasná ovariálna supresia pomocou GnRH analógov počas gonadotoxickej liečby by sa teda nemala považovať za alternatívu technik kryokonzervácie. U dievčat a žien so záujmom o zachovanie fertility sa ochrana GnRH analógom počas gonadotoxickej liečby môže ponúknuť, ale len po kryokonzervačných postupoch alebo keď tieto chirurgické možnosti nie sú dostupné (napríklad z logistických, časových, finančných alebo osobných etických dôvodov).

2. Rádioterapia

Vplyv rádioterapie na plodnosť je variabilný a v mnohých prípadoch nie je možné stanoviť prognózu. U dievčat môže žiarenie zmeniť plodnosť vyvolaným poškodením na troch úrovniach:

- A. Poškodenie regulácie cyklu na úrovni hypofýzy - môže byť spôsobené ožiareníím lebky a následnou deštrukciou regulačných centier na úrovni hypotalamu a hypofýzy. Možným dôsledkom je oneskorená puberta a hypogonadotropný hypogonadizmus. Ovariálne tkanivo ostáva neporušené, potrebná je trvalá substitúcia periférnymi hormónmi a indukcia ovulácie analógmi gonadotropínov na dosiahnutie tehotnosti.
- B. Poškodenie vaječníkov, kde závisí miera poškodenia na dávke žiarenia, kombinácie s chemoterapiou. Klinickým dôsledkom je celá škála možností porúch od nepravidielností menštruačného cyklu cez zníženie ovariálnej rezervy, predčasné zlyhanie ovárií. Pre túto skupinu pacientok predstavuje čiastočnú ochranu výkon

transpozície ovárií, ktorej efekt nie je jednoznačne preukázaný. Odôvodnené je použitie metódy prezervácie fertility v zmysle prezervácie ovariálneho tkaniva, oocytov, embryí.

- C. Poškodenie maternice, ktoré súvisí s infertilitou, potratom, komplikáciami tehotnosti a pôrodom. V závislosti od podávaných dávok dochádza k rôznemu stupňu zmeny krvného zásobenia, čo mení fyzikálne vlastnosti maternice na úrovni svaloviny tela a krčku maternice aj endometria. Metódy prezervácie fertility sú v tomto smere nevyužiteľné.
- D. Ochranou ovárií môže byť využitie špeciálnych techník pri samotnom výkone rádioterapie. Napríklad možnosť tienenia (shielding) s dostatočným okrajom pri pohybe orgánov napr. pri dýchaní počas rádioterapie.


3. *Imunoterapia a biologická liečba*

V ostatnej dekáde sú v liečbe malígnych aj niektorých benígnych ochorení aj v skupine detí a adolescentov širšie používané prípravky ktoré súhrnne nazývame imunoterapiou alebo biologickou liečbou. Dostupné údaje o riziku GT spojenom s týmito liečivami, sú len sporadické a veľmi a heterogénne. U niektorých z nich (imatinib, nilotinib a dasatinib) je preukázané, že neovplyvňujú negatívne funkciu gonád. Inhibítory tyrozínkinázy (TKI) ovplyvňujú fertilitu minimálne. Rovnako bevacizumab vykazuje v štúdiách obnovenie funkcie vaječníkov po liečbe až v 96% čím sa dostáva do kategórie nízkeho rizika. Dve štúdie uvádzajúce mieru amenorey vyvolanej liečbou u pacientok, ktoré dostávali chemoterapiu s režimami na báze antracyklínov a/alebo taxánov plus anti-HER2 látky trastuzumab a/alebo lapatinib naznačili pravdepodobnú gonádovú bezpečnosť týchto látok (Lambertini a kol., 2019b, Ruddy a kol., 2015).

Stanovenie individuálneho rizika gonadotoxicity

U všetkých dievčat podstupujúcich potenciálne gonadotoxickú liečbu treba pred liečbou stanoviť riziko gonadotoxicity so zohľadnením všetkých faktorov. Ide o komplexné posúdenie vrátane základného ochorenia, individuálny zdravotný stav pacientky, charakter a plán navrhovanej liečby. (Odporúčaný postup ESHRE odkazuje nasledovné zdroje: Tauchmanová a kol., 2003; Bernhard a kol., 2007; Anderson a Cameron, 2011; Abusief a kol., 2012; Lawrenz a kol., 2012; van der Kaaij a kol., 2012; Valentini a kol., 2013; Akhtar a kol., 2015; Ruddy a kol., 2015; Lekovich a kol., 2016; Silva a kol., 2016; Freour a kol., 2017; Lambertini a kol., 2017, 2019; Dezellus a kol., 2017; Anderson a kol., 2017. ktorých sumárom je Tab. 1.

Tabuľka č. 1: Riziko pri jednotlivých typoch gonadotoxickéj liečby (prevzaté z dokumentu „Onkologické indikácie medical freezingu“ (14) podľa ESHRE Guideline)

 Riziko pri jednotlivých typoch gonadotoxickéj liečby		
	RIZIKOVÁ KATEGÓRIA	TYP GONADOTOXICKEJ LIEČBY
	Vysoké riziko (> 80 % riziko amenorey vyvolanej liečbou)	<ul style="list-style-type: none"> Režimy na báze cyklofosfamidu (s antracyklínmi a/alebo taxánmi: samotný (F)EC/(F)AC alebo po ňom T alebo P, TC) u pacientok s rakovinou prsníka vo veku ≥ 40 rokov Kondicionačné režimy pre transplantáciu HSC s cyklofosfamidom a/alebo TBI u pacientok s hematologickými rakovinami Rádioterapia oblasti brucha a panvy, ktorá zahŕňa vaječníky
	Stredné riziko (40 % - 60 % riziko amenorey vyvolanej liečbou)	<ul style="list-style-type: none"> Režimy na báze cyklofosfamidu (s antracyklínmi a/alebo taxánmi: (F)EC/(F)AC samostatne alebo po ňom T alebo P, TC) u pacientok s rakovinou prsníka vo veku 30-39 rokov Režimy na báze alkylačných látok (napr. MOPP, RSQB, BEACOPP, CHOP, CHOPE) u pacientok s lymfómom
	Nízke riziko (< 20 % riziko amenorey vyvolanej liečbou)	<ul style="list-style-type: none"> Režimy na báze cyklofosfamidu (s antracyklínmi a/alebo taxánmi: (F)EC/(F)AC samostatne alebo nasledované T alebo P, TC) u pacientok s rakovinou prsníka vo veku ≤ 30 rokov Režimy založené na nealkylačných látkach (napr. ABVD alebo EBVP) u pacientok s lymfómom vo veku ≥ 32 rokov BEP/EP u pacientok s neepiteliálnymi karcinómami vaječníkov FOLFOX, XELOX alebo capecitabín u pacientok s kolorektálnym karcinómom Viaczložková chemoterapia (kombinácia EMA-CO a platiny) pre gestačné trofoblastické nádory Rádioaktívny jód (I-131) u pacientok s rakovinou štítnej žľazy
	Veľmi nízke alebo žiadne riziko	<ul style="list-style-type: none"> Cielené látky (trastuzumab, lapatinib a rituximab) ? Tamoxifén a analóg GnRH Režimy založené na nealkylačných látkach (napr. ABVD alebo EBVP) u pacientok s lymfómom vo veku < 32 rokov metotrexát
	Neznáme riziko	<ul style="list-style-type: none"> Chemoterapia na báze platiny a taxánu u pacientok s gynekologickými a pľúcnyimi rakovinami Väčšina cielených terapií (monoklonálne protilátky a malé molekuly, ako sú inhibítory tyrozínkinázy) a imunoterapeutické látky

Skratky: (F)EC/(F)AC = 5-fluoruracil, epirubicin, doxorubicin, cyclophosphamide; T = docetaxel; P = paclitaxel; GnRH analogue = gonadotropin releasing hormone analogue; HSC = hematopoietic stem cell; TBI = total body irradiation; MOPP = mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone; RSQB or MOPP/ABV hybrid, = MOPP/doxorubicin, bleomycin, vinblastine; BEACOPP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, bleomycin, etoposide, procarbazine, prednisone; ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; EBVP = epirubicin, bleomycin, vinblastine, prednisone; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CHOPE = CHOP plus etoposide; BEP = etoposide, cisplatin, bleomycine; EP = etoposide, cisplatin; FOLFOX = 5-fluoruracil, oxaliplatin; XELOX = capecitabine, oxaliplatin; EMA-CO = etoposide, actinomycin D, methotrexate followed by cyclophosphamide and vincristine;

Za stanovenie rizika je zodpovedný interdisciplinárny tím v zložení: špecialista zodpovedajúci za liečbu základného ochorenia, špecialista aplikujúci liečbu (onkológ, rádiológ).

Testovanie ováriálnej rezervy:

Odporúčanie na overenie stavu ováriálnej rezervy pred liečbou preberáme z odporúčaní ESHRE. Pre detskú a adolescentnú populáciu je relevantné nasledovné:

- Na predikciu dobrej a slabej odpovede na stimuláciu vaječníkov možno použiť buď stanovenie počtu antrálnych folikulov (AFC) alebo stanovenie hladiny antimulleriánskeho hormónu (AMH). Pre adolescentky je tento postup vhodný rovnako ako u dospelých. U prepupertálnych detí nie je relevantný.
- Hodnoty AMH stanovené pred liečbou by sa nemali používať ako indikátor plodnosti po liečbe (Hamy et al., 2016).
- Na stanovenie rizika POI po liečbe je potrebné brať do úvahy vek pacientky, typ a dávku gonadotoxickéj liečby, predchádzajúcu liečbu a hladiny AMH (Anderson et al., 2013; Su a kol., 2014; Barnabei a kol., 2015).
- Pre dievčatá so zníženou ováriálnou rezervou (bolonské kritériá, AMH <0,5 ng/ml), treba individualizovať prístup a ak hodnota PF je nejasná.

Testovanie a hodnotenie ováriálnej rezervy vykonáva detský gynekológ, gynekológ, špecialista z odboru reprodukčnej medicíny.

Indikácie PF pre deti a adolescentnú populáciu:

Definované sú 3 skupiny indikácií na prezerváciu fertility u detí a adolescentných dievčat

1. Onkologické indikácie
2. Neonkologické indikácie
3. Iné indikácie

Onkologické indikácie

- Onkologické ochorenia (systémové malignity, malignity centrálného nervového systému, sarkómy, atď.) vyžadujúce gonádotoxickú chemoterapiu a/alebo rádioterapiu a/alebo transplantáciu kostnej drene s následnou liečbou
- Hematologické malignity (leukémia, Hodgkinov lymfóm, non-Hodgkin lymfóm)
- Karcinóm prsníka
- Ovariálne malignity
- Rizikové skupiny pacientok: nositeľky germatívnych mutácií

Výskyt rakoviny u detí a dospievajúcich sa odhaduje na 50 až 200 prípadov na milión detí ročne (14, 15) a viac ako 80 % týchto rakovín je v súčasnosti potenciálne liečiteľných súčasnými spôsobmi liečby. Prežívanie malignít v detskom a adolescentnom veku je vo všeobecnosti vysoké a stále sa zvyšuje. Päťročné prežívanie je u dospievajúcich a mladých dospelých podobné naprieč vekovými skupinami a pre všetky druhy rakoviny spolu (83 % – 86 %), a značne sa líšia niektoré druhy rakoviny, ako je akútna lymfocytová leukémia (74 % v skupine 15-19 rokov oproti 51 % v skupine 30-39 rokov) a mozgové nádory (77 % oproti 66 %). Úmrtnosť na nádorové ochorenia v Európskej únii klesla vo vekovej skupine 0-14 rokov z 3,9 na 100 000 v roku 1997 na 2,1 na 100 000 v roku 2012. Preto je potrebné zachovanie šance na dobrú kvalitu života vrátane budúcej fertility.

Zoznamy indikácií sa v literatúre líšia podľa lokálnych právnych úprav a zákonných nariadení. Všeobecne je snaha urobiť využitie metód PF pre deti a adolescentky všeobecne dostupnými

a hrađenými zo zdravotného poistenia. Deje sa tak vytváraním protokolov liečby a formulovaním odporúčaných postupov.

Do zoznamu indikácií patria aj pacientky rizikovej podskupiny, ktoré sú nositeľkami germinatívnych mutácií - aktuálne pri rozšírení indikácii genetického testovania sa táto podskupina značne rozširuje. Nositeľky mutácie môžu mať zvýšené riziko rôznych typov malignít, vrátane gynekologických a aj vzhľadom na odporúčania profylaktických výkonov vrátane adnexektómie sa u nich môže výrazne skrátiť časové okno na reprodukciu. V individuálnych prípadoch by mali mať možnosť kryoprezervácie – v tomto prípade preferabilne oocytov/embryí aj pacientky s rizikovými germinatívnymi mutáciami v prípade plánovaných profylaktických chirurgických výkonov.

V každom prípade keď dieťa alebo adolescentná pacientka potrebuje gonadotoxickú liečbu (maligne ochorenia) je indikovaná na použitie metódy PF.

V prípadoch ak pacientka liečbu bezprostredne nevyžaduje, ale je perspektívne známa možnosť, že ju bude potrebovať (niektoré borderline tumory) treba urobiť v prvom kroku poučenie o možnostiach PF spolu so zákonnými zástupcami. Na využitie metódy PF je plne indikovaná. Otázkou ostáva načasovanie výkonu, ktoré treba posúdiť individuálne.

V každom jednotlivom prípade má byť urobené individuálne posúdenie rizika GT podľa platných kritérií. V ďalšom procese rozhodovania o využití možností PF treba brať do úvahy a zhodnotiť takzvané vnútorné a vonkajšie faktory.

Vnútorné faktory rozhodovania o využití možností PF (intrinsic factors)

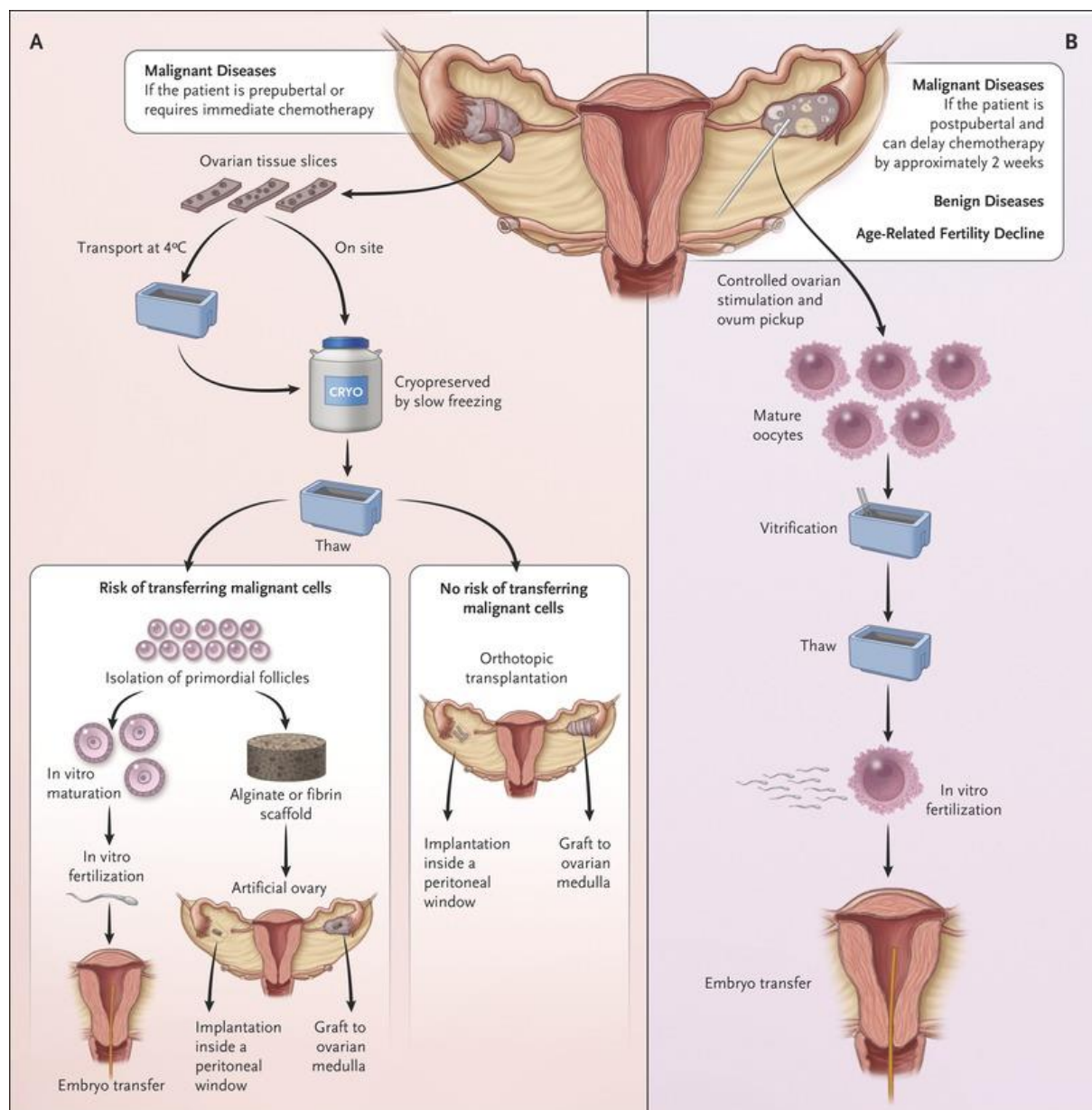
- typ nádoru
- umiestnenie a štádium nádoru
- vek pacientky
- pubertálne štádium pred liečbou
- stav vývoja gonád
- funkcia gonád
- celkový zdravotný stav

Vonkajšie faktory rozhodovania o využití možností PF (extrinsic factors)

- typ liečby
- dávka liečby
- dostupný čas na vykonanie metódy PF
- dostupnosť kvalifikovaných centier
- poučenie a súhlas rodičov
- ďalšie...

Ďalším krokom je výber konkrétnej techniky PF, ktorá je pre pacientku v danej indikácii vhodná. Posledným krokom je načasovanie a praktická realizácia výkonu.

Obrázok č. 1: Možnosti získania gamét za účelom PF u dievčat s onkologickými ochoreniami



Adaptované z: Fertility Preservation in Women. Autori: Jacques Donnez, M.D., Ph.D., and Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D. Zdroj: N Engl J Med 2017; 377:1657-1665 DOI: 10.1056/NEJMra1614676

Neonkologické indikácie pre použitie metód PF

1. Systémové ochorenia vyžadujúce gonádotoxickú terapiu a/alebo rádioterapiu (Systémový lupus erythematosus, Crohnova choroba, Behcetova choroba, Sjögrenov syndróm, systémová sklerodermia, nefrotický syndróm, sclerosis multiplex, atď.)
2. Systémové ochorenia vyžadujúce transplantáciu kostnej drene s následnou liečbou B-thalasemia major, ťažká aplastická anémia, sickle cell anémia, Fanconiho anémia, leukémie...atď)
3. Ochorenia vyžadujúce transplantáciu kmeňových buniek (HSCT) s následným gonadotoxickým režimom liečby
4. Riziko predčasného zlyhania ovarií (POI,POF):
 - Turnerov syndróm

- Syndróm fragile X
 - Galaktosémia
 - Rodinná anamnéza POF
5. Ovariálne problémy:
- Benígne ovariálne tumory (unilaterálne, bilaterálne)
 - Riziko torzie ovaria, ovariálna torzia
 - Endometrióza ovarií - ťažká a rekurentná
 - Traumatické poškodenie gonád
 - Príznaky hrozby predčasného zlyhania gonád (POI- nie rozvinuté POF)

V detskom a adolescentnom veku je celý rad ochorení, ktoré síce nie sú malígne, ale závažným spôsobom ohrozujú zdravie, kvalitu života až život pacientky. Mnohé z nich vyžadujú liečbu s rôznym stupňom gonadotoxicity. Ide jednak o systémové ochorenia vyžadujúce chemo alebo rádioterapiu a jednak o skupinu ochorení, kde je potrebná transplantácia kostnej drene a následná liečba.

Každé dieťa alebo adolescentná pacientka, ktorá potrebuje gonadotoxickú liečbu je indikovaná na použitie metódy PF.

Ďalej možno vyčleniť skupiny dievčat, kde je vysoká pravdepodobnosť predčasného zlyhania ovarií na genetickom podklade, alebo na podklade základného ochorenia či familiárneho výskytu. Tieto sú tiež indikované na použitie metód PF.

Ďalšia veľmi dôležitá je skupina dievčat s ovariálnou patológiou nesúvisiaca s malignitou. Ide o dievčatá s benígnymi ovariálnymi tumormi, ktoré vyžadujú chirurgický výkon s čiastočným alebo kompletným odňatím zvyšku ovariálneho tkaniva. Takéto výkony predstavujú redukcii ovariálnej rezervy. Každé ovariálne tkanivo získané pri takomto výkone za vyhovujúcich podmienok má byť predmetom pokusu o kryokonzerváciu.

Dievčatá s rekurentnou spontánnou torziou ovaria a s torziou na podklade ovariálneho tumoru sú v rovnakom riziku straty časti alebo celého ovaria a redukcie ovariálnej rezervy. Pri chirurgickom výkone je kryokonzervácia ovariálneho tkaniva plne indikovaná.

Okrem toho je kryokonzervácia ovariálneho tkaniva indikovaná u dievčat s endometriózou ak je potrebný operačný výkon, ktorý vedie k odstráneniu tkaniva ovaria.

Extrémnym prípadom je indikácia využitia kryokonzervácie ovariálneho tkaniva pri traumatickom poškodení gonád a redukcii ovariálneho tkaniva týmto spôsobom.

Iné indikácie

U dospelých sú okrem celkových ochorení aj iné možné indikácie PF. Dievčatá v adolescentnom veku nie sú vhodnými kandidátkami na oddialenie fertility do neskoršieho veku, preto je u nich táto indikácia irelevantná.

V literárnych zdrojoch je medzi indikácie zaradovaná aj možnosť PF pre dievčatá aj chlapcov v adolescentnom veku v procese tranzície (Yasmin, 2021). Tieto vzhľadom na aktuálny stav slovenskej legislatívy pre túto vekovú skupinu nie sú aplikovateľné.

Postupy – výber techniky PF:

Za rozhodovanie zodpovedajú: špecialista podľa povahy základného ochorenia, detský gynekológ, gynekológ, detský chirurg, podľa potreby onkológ, rádiológ.

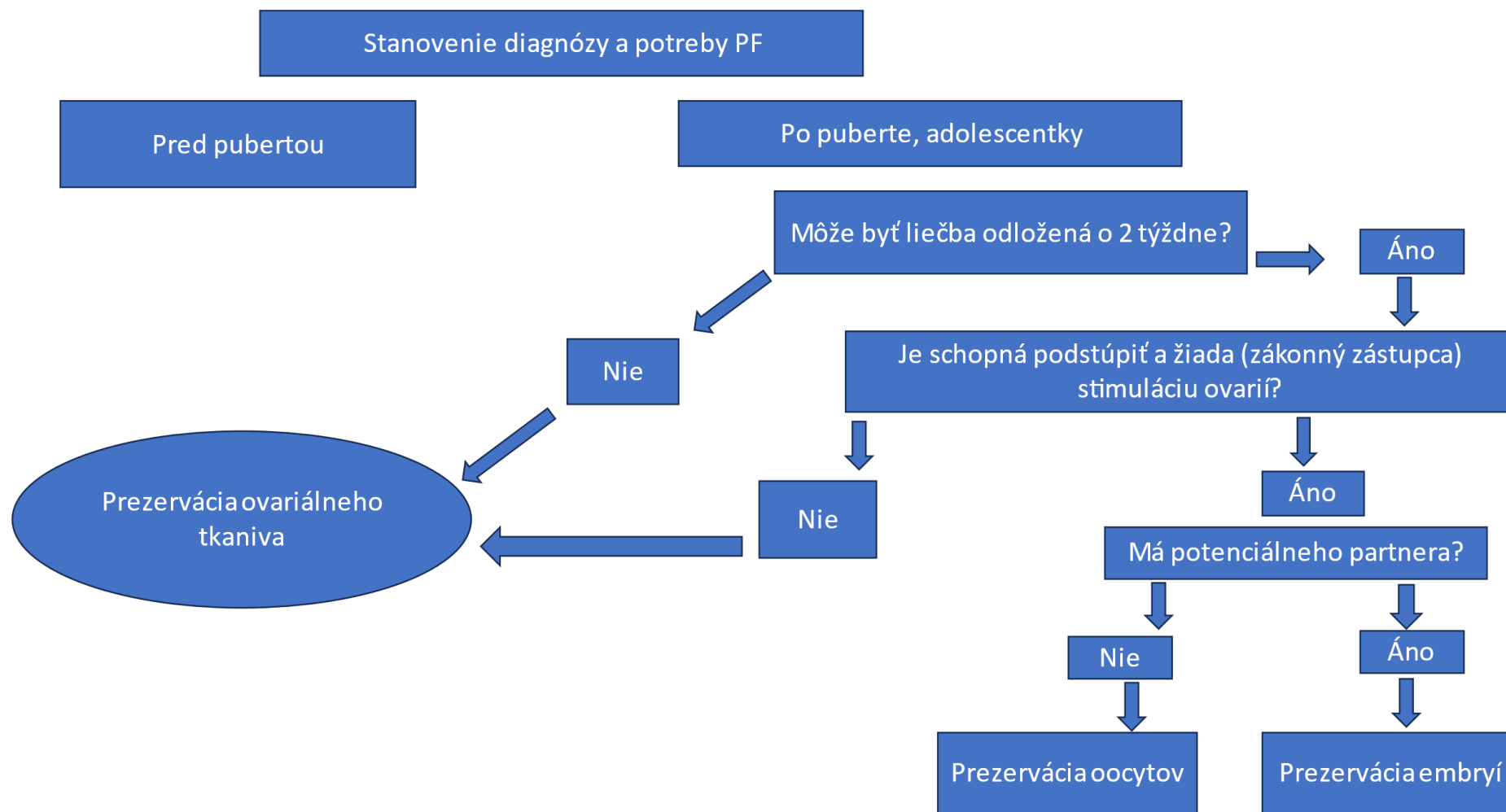
Voľba techniky PF závisí v prvom rade od veku a hormonálneho stavu pacientky. Potrebné je zohľadniť časový faktor – aká je urgencia gonadotoxickéj liečby, teda aký dlhý čas je k dispozícii na výkon metódy PF.

U predpubertálnych dievčat, dievčat vo včasnej puberte a dievčat vo veku do 13 rokov je metódou voľby kryoprezervácia ovariálneho tkaniva. Rovnako je to u dievčat, ktoré nie sú schopné alebo ochotné podstúpiť stimuláciu ovarií a u tých, kde je vysoká urgencia liečby a obmedzený časový priestor a liečbu nemožno odložiť na čas výkonu PF. Výkon odberu ovariálneho tkaniva laparoskopickou technikou a zhojenie po výkone je možné zrealizovať v intervale jedného týždňa.

Prezervácia oocytov zaznamenáva najlepšie výsledky zo všetkých techník u dospelých žien s benígnymi ochoreniami. Predovšetkým u tých, ktoré si chcú zachovať svoju plodnosť z osobných dôvodov (social freezing). Priaznivé výsledky sú aj u pacientok s malignitami, ak sa liečba základného ochorenia môže odložiť na čas potrebný na odber vhodnou technikou. Pacientky s benígnym ochorením nemajú takú naliehavú potrebu včasného zahájenia liečby ako pacientky s malignitou. Kontrolovaná ovariálna hyperstimulácia a odber oocytov môžu byť zrealizované v časovom intervale dvoch týždňov, ak je možné liečbu na tento čas odložiť. Metóda je aplikovateľná u adolescentiek, ktoré sú fyzicky schopné podstúpiť stimuláciu a odber oocytov, odporúčania sú pre dievčatá vo veku 13 rokov a staršie.

Alternatívou by mohol byť odber oocytu v naturálnom cykle. U adolescentiek vzhľadom na prirodzené nepravidelnosti cyklu je tento postup náročnejší ako u dospelých. Nie je použiteľný u dievčat s malignitami vyžadujúcich urgentnú liečbu. Alternatívou by mohol byť pre dievčatá s inými – benígnymi ochoreniami, kde liečbu možno odložiť a vyčkať priebeh cyklu. Nie je vylúčený ale hlavne v mladších vekových skupinách je prakticky neaplikovateľný. Pri odbere oocytu v naturálnom cykle možno získať len jeden oocyt, čo sa javí ako nevýhoda, ak treba zabezpečiť budúcnosť pacientke s klesajúcou perspektívou fertility. Výhodou tohto postupu je vyššia biologická kvalita oocytu. Pre adolescentky, ktoré si v čase odberu ešte otehotniť neželajú je uchovanie jediného oocytu do budúcnosti nepriaznivou perspektívou.

Schéma č. 2: Stratégia rozhodovania o výbere techniky prezervácie fertility



Metódy PF využiteľné v detskej a adolescentnej populácii

1. Prezervácia oocytov:

Metóda odberu oocytov v stimulovanom cykle aj metóda odberu oocytov v naturálnom cykle sú doménou odboru reprodukčnej medicíny. Okrem kritérií individualizovaného výberu – indikácie pre pacientku, metódy aj ich praktický výkon sú identické so štandardným postupom u dospelých. Jedinou výnimkou môže byť ak je vzhľadom na vzt'ahovú problematiku odber stimulovaných oocytov vaginálnou cestou, možno využiť alternatívne transabdominálny prístup, ktorý popisujú niektoré literárne zdroje.

Za žiadosť a súhlasy k výkonu preberá zodpovednosť právny zástupca. Za výkon je zodpovedný gynekológ - špecialista v odbore reprodukčná medicína. Záväzné odporúčané postupy sú vydané vo Vestníku MZ SR.

2. Prezervácia embryí

Tento postup je aplikovateľný u starších adolescentiek, ktoré žijú v partnerskom vzťahu. Okolnosti treba posudzovať prísne individuálne. Techniky a postupy sú identické s postupmi u dospelých.

Za žiadosť a súhlasy k výkonu preberá zodpovednosť právny zástupca. Za výkon je zodpovedný gynekológ - špecialista v odbore reprodukčná medicína. Záväzné odporúčané postupy sú vydané vo Vestníku MZ SR.

3. Prezervácia (kryokonzervácia) ovariálneho tkaniva

Kryokonzervácia ovariálneho tkaniva (OTC) je možnosťou na zachovanie plodnosti u predpubertálnych detí a postpubertálnych dievčat do 13 rokov. Tiež je metódou voľby u adolescentiek, u ktorých nie je možné získať čas minimálne 2 týždne na stimuláciu a odber oocytov v stimulovanom cykle pred začiatkom chemoterapie

➤ Výhody kryokonzervácie ovariálneho tkaniva:

- Kratší interval na zabezpečenie výkonu ak nie je čas na odloženie GT liečby
- Možnosť využitia u detí do 13 rokov kde stimulácia ovarií nie je možná
- Možnosť reimplantácie – autotopickej alebo heterotopickej

➤ Riziká kryokonzervácie ovariálneho tkaniva

- Riziko ako u každého operačného výkonu (laparoskopia/laparotómia)
- Potreba in vitro maturácie folikulov
- U malígnych nálezov možnosť prenosu malígnych buniek pri reimplantácii – individuálne posúdenie

Odber ovariálneho tkaniva a spracovanie

Preferovanou metódou na odber ovariálneho tkaniva je v každom prípade laparoskopia, minimálne invazívna chirurgia. Podľa technických možností je možné zvažovať laparoskopia/laparotómia. V prípade laparotómie však treba počítať s dlhším intervalom hojenia ako pri laparoskopii. Prioritou je bezpečnosť pacientky pri operácii.

Laparotomický prístup výlučne za účelom odberu tkaniva na OTC je zriedkavý. Pre pacientku nie je výhodou vzhľadom na dlhšiu dobu hojenia po operácii. Môže byť použitý u detí, kde laparoskopiu z nejakého dôvodu nie je možné vykonať, alebo je odber technicky nerealizovateľný. Laparotomicky môže byť realizovaný odber ovariálneho tkaniva v súvislosti s riešením ovariálnej patológie ak bol primárne indikovaný tento prístup k operácii.

Na kryokonzerváciu treba získať kortikálnu časť ovaria s primordiálnymi folikulmi. Podľa toho treba vybrať jeden zo spôsobov získania tkaniva. Možno zvoliť cielene odber kortikálneho tkaniva, alebo odber časti ovaria či celého ovaria na spracovanie extrakorporálne.

Pri voľbe spôsobu získania tkaniva treba zobrať do úvahy:

1. vek a vzrast dievčaťa (veľkosť ovaria)
 - U malých detí časť ovaria alebo celé 1 ovarium
 - Uistiť sa, že bol odobratý dostatok materiálu na kryokonzerváciu
 - Technické podmienky.

2. liečbu ktorú má následne podstúpiť:
 - Ak je riziko GT intermediárne s predpokladom možnosti obnovenia funkcie odber čo najmensej časti ale dostatočný na OTC
 - V prípade vysokého rizika deštrukcie gonád odber časti ovaria alebo jednostranná ovarektómia

Či je materiál získaný laparoskopickou alebo laparotomickou cestou, má byť dostatočný na prezerváciu do budúcnosti. Musí ho byť v prvom rade dostatočné množstvo.

Najviac odporúčaní sa týka odberu kortexu ovaria. Zhruba 50 % kortexu z jedného vaječníka sa chirurgicky odpreparuje od meduly a vyberie. Potrebné je získať niekoľko prúžkov tkaniva štandardne rozmerov cca 3x5mm, hrúbky minimálne 2 mm. Defekt možno ošetriť suturou alebo fibrínovými stripmi.

Ak ide o malé dieťa, alebo pre dievča nepredstavuje benefit zachovanie čo najväčšej časti ovaria (viď vyššie), alebo ak technicky nie je možné vypreparovať kortex treba pristúpiť k odberu časti ovaria - % je dostatočné pre OTC, alebo k jednostrannej ovarektómii. Odobratá časť sa extrakorporálne v sterilných podmienkach spracuje na prúžky kortikálneho tkaniva, ktoré sú vhodné na kryokonzerváciu.

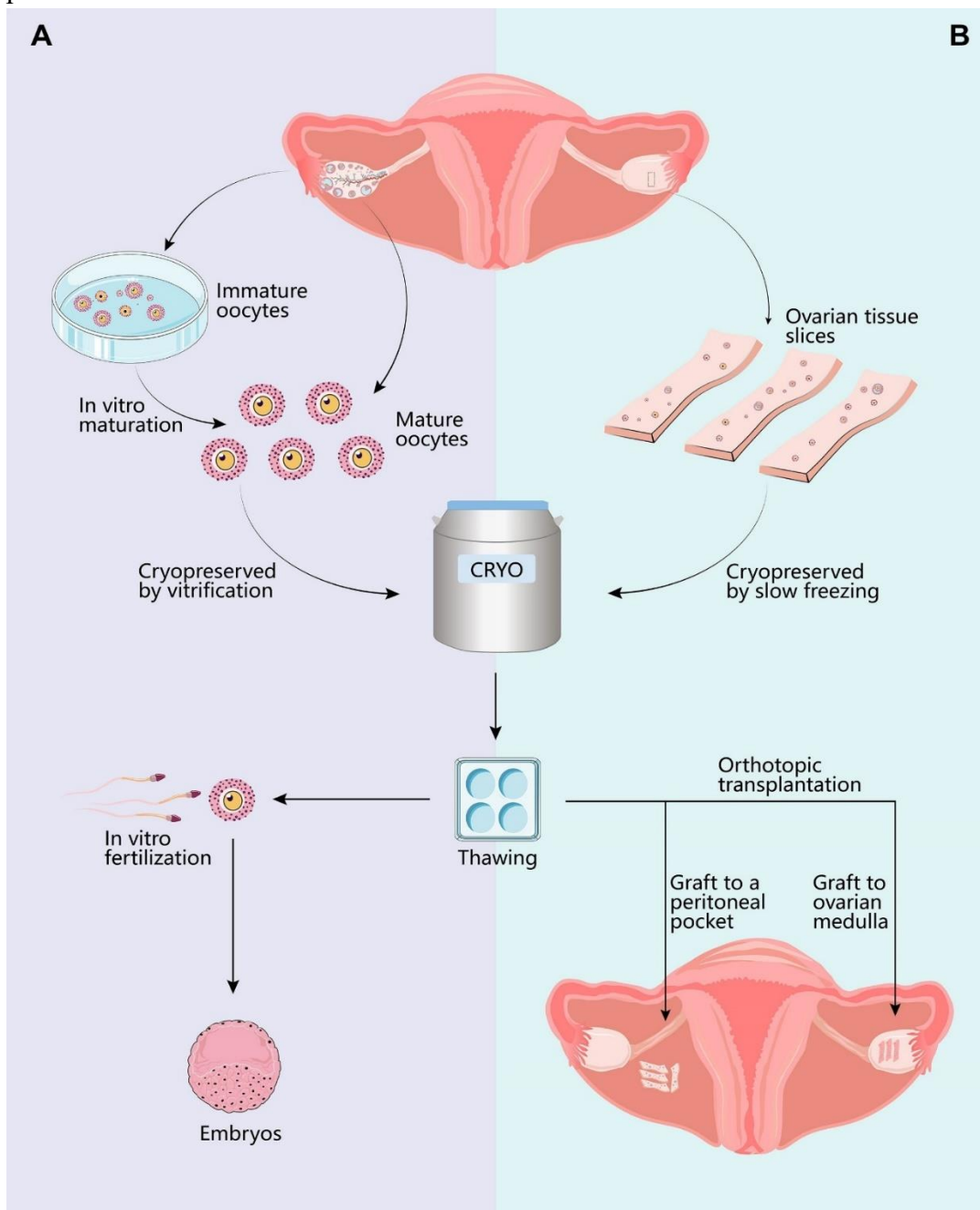
➤ **Odporúčaný odber**

- Vypreparovanie ovariálneho kortexu – 50% povrchu
- Odber časti tkaniva – 50 % ovaria a viac
- Jednostranná ovarektómia
- Tkanivové fragmenty rozmerov minimum 3x5mm, minimálna hrúbka 2 mm

Ovariálne tkanivo získané pri výkone sa za sterilných podmienok uloží do nádoby s transportným médiom. Médium má byť zložené podľa štandardných požiadaviek

embryologického laboratória – obvykle pripravené k operácii priamo tam. Transport získaného ovariálneho tkaniva sa robí v transportnom médiu ideálne v chladenom boxe pri teplote cca + 5 až +8 stupňov Celzia podľa vlastností média. Takto je dopravené do embryologického laboratória, kde sa ďalej spracováva a kryokonzervuje pre budúce použitie. Technicky sa tak deje buď pomalým zmrazením alebo vitrifikáciou podľa štandardných laboratórnych postupov.

Obrázok č. 2: Odber ovariálneho tkaniva a maturácia nezrelých oocytov a možnosť jeho použitia



Adaptované z: Fertility preservation in pediatric healthcare: a review. Lin Chen, Zirui Dong, Xiaoyan Chen. Front. Endocrinol., 03 May 2023 Sec Pediatric endocrinology Volume 14 – 2023 <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1147898>

Manažment v prípade ovariálnej patológie

Štandardný postup pre manažment ovariálnych tumorov nie je predmetom tohoto dokumentu, ďalej sú uvedené len momenty, ktoré súvisia s indikáciou PF.

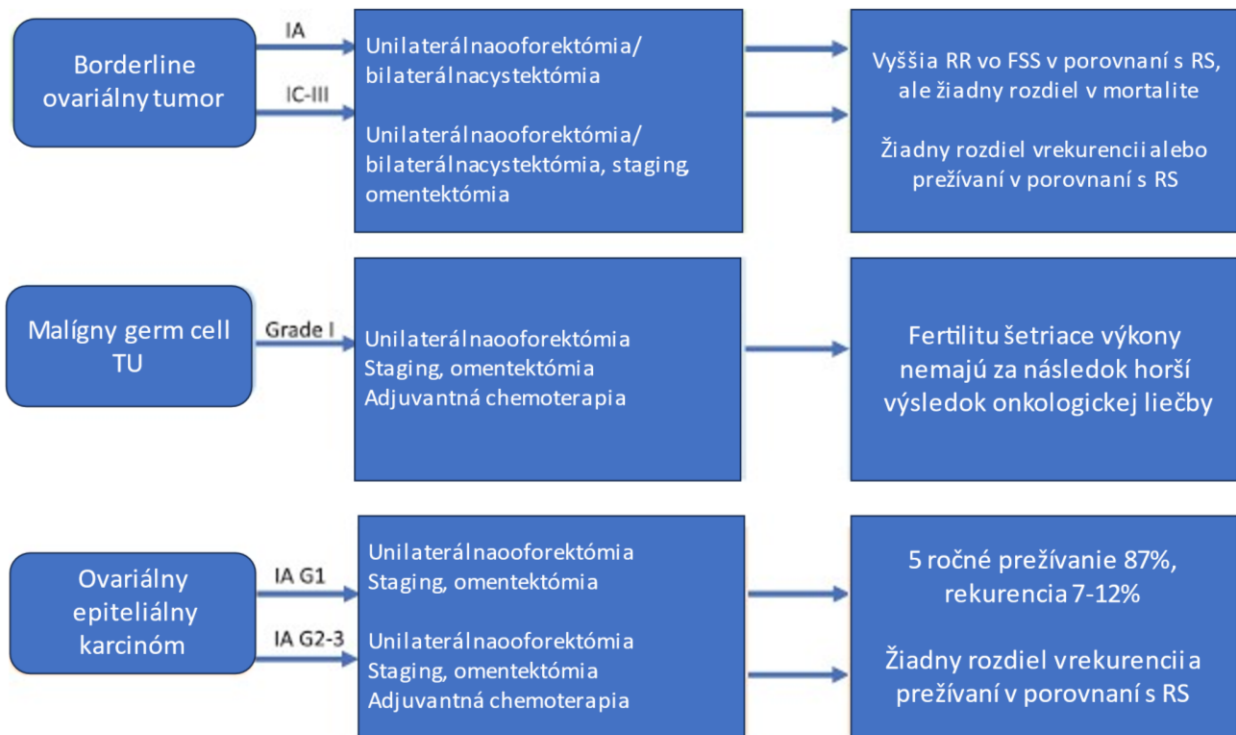
V detskom a adolescentnom veku je odporúčané aj pri jednoznačne malígnych nálezoch dodržať princíp fertilitu šetriaceho chirurgického prístupu (Fertility sparing surgery=FSS).

Preferovaným postupom v detskom a adolescentnom veku je laparoskopický prístup a miniinvazívna chirurgia. V prípade cýst a tumorov, hlavne ak sú väčšieho rozsahu treba sa riadiť podľa technického vybavenia a skúseností pracoviska. Môže teda byť preferovaný laparotomický prístup pred laparoskopickým. Oba prístupy sú možné v prípade benígnych aj malígnych nálezo. Dôležité je odstránenie tumoru in toto a ak je to možné, za tejto podmienky aj zachovanie ovariálneho tkaniva v zmysle FSS. Vo vysokom percente prípadov, hlavne u malígnych tumorov nie je možné zachovať ovariálne tkanivo in situ a treba ho odstrániť spolu s tumorom. Pri riešení každej ovariálnej patológie je vhodné mať k dispozícii možnosť OTC.

Laparoskopicky možno odobrať tkanivo ovaria aj pri riešení ovariálnej cysty alebo tumoru. Technika má byť podľa možností šetriaca a zachovávajúca zdravú časť tkaniva ovaria in situ v zmysle FSS. Sľubné je využitie strippingovej techniky pri excízii ovariálnych cýst, ktorá je považovaná za ovarium šetriaci postup. Pri excízii endometriózných cýst ani technika strippingu nevedie k zásadnému šetreniu ovariálneho tkaniva. Ak sa makroskopicky identifikovateľnú časť ovariálneho tkaniva nepodarí ponechať in situ je vhodné zaistiť kryokonzerváciu.

Laparotomický výkon môže byť indikovaný aj v prípade benígneho ovariálneho tumoru/ ovariálnych tumorov, alebo torzie ovariálnej cysty alebo tumoru. Indikovaný je fertilitu šetriaci výkon (Donnez, 2012) To znamená enukleáciu tumoru so zachovaním ovariálneho tkaniva. V prípade torzie detorziu, enukleáciu tumoru a pokus o revitalizáciu. Pokiaľ je pri takomto výkone nevyhnutná ovarektómia, je vhodné extrakorporálne identifikovať ovariálne tkanivo a zaistiť kryokonzerváciu. Rovnako ak je pri laparotomickej enukleácii cysty alebo tumoru z technických príčin odňatá časť ovariálneho tkaniva, tak je vhodné zabezpečiť jeho identifikáciu a kryokonzerváciu.

Schéma č. 3: Fertilitu zachovávajúce stratégie u dievčat s ovariálnymi malignitami.



RR = recurrence rate, FSS = fertility-sparing-surgery= fertilitu šetriaci výkon RS = radical surgery= radikálny výkon

V prípade laparoskopicky aj v prípade laparotomicky realizovaného odberu ovariálneho tkaniva je výkon potrebné zabezpečiť nasledovne:

- U detí a adolescentiek operačné výkony a odber ovariálneho tkaniva realizuje detský gynekológ, detský chirurg ideálne za spolupráce detského gynekológa, alebo gynekológa.
- Identifikáciu ovariálneho tkaniva realizuje operatér v sterilných podmienkach priamo na operačnej sále.
- Transport materiálu z operačnej sály lege artis
- Kvalitu ovariálneho tkaniva posúdi v sterilných podmienkach embryológ eventuálne patológ.
- Realizáciu vitrifikácie ovariálneho tkaniva zabezpečuje centrum asistovanej reprodukcie, embryológ.

Transplantácia - reimplantácia ovariálneho tkaniva

Tkanivo ovaria uchované z obdobia pred liečbou gonadotoxickými liekmi je použiteľné za účelom navrátenia hormonálneho zabezpečenia organizmu prirodzenými – vlastnými ovariálnymi hormónmi. Je použiteľné aj a to predovšetkým za účelom zabezpečenia fertility.

Tkanivo môže byť transplantované:

1. Ortotopicky
 - Transplantácia (reimplantácia do pôvodného miesta odberu v zachovanej časti ovaria)
 - Transplantácia do peritoneálneho okna na širokom väze
2. heterotopicky – popísané boli miesta vloženia do podkožnej oblasti predlaktia, brušnej steny, hrudnej steny, prsníka, priameho svalu a subperitoneálneho tkaniva

Prvý živý pôrod po autológnej transplantácii ovariálneho tkaniva (OTT) s použitím kryokonzervovaného ovariálneho tkaniva u ľudí bol zdokumentovaný v roku 2004 a druhý v roku 2005.

Ortotopický štep dáva kvôli blízkosti vajčkovodu možnosť spontánneho tehotenstva bez stimulácie vaječníkov alebo oplodnenia in vitro (IVF). V štúdiách sú dokumentované prípady žien, ktoré po ortotopickej transplantácii spontánne počali, donosili a porodili viac ako raz.

Heterotopické miesta sú vhodné na transplantáciu za účelom zabezpečenia hormonálnej produkcie a obnovenie cyklu. Výhodou sú hlavne pre ženy, ktoré si želajú obnoviť funkciu vaječníkov, ale neželajú si otehotnieť. Pre ne je to absolútne preferovaná možnosť. Na niektorých heterotopických lokalitách však nie je zabezpečená dostatočná teplota, parakrinné faktory a zásobovanie krvou pre vývoj folikulov. Heterotopický autoštep neposkytuje možnosť prirodzeného počatia, možné je jedine s použitím techník IVF. Výhodou heterotopického umiestnenia autoštepu je menej invazívny výkon transplantácie, jednoduchšie monitorovanie folikulov a získavanie oocytov pre IVF, a jednoduchšie monitorovanie potenciálnej recidívy v mieste štepu, tiež jednoduché odstránenie ak je to potrebné. V prípade opakovaných transplantácií je heterotopické umiestnenie nákladovo efektívnejšie.

Prežitie transplantovaného tkaniva a ovariálnych folikulov závisí od načasovania a miesta transplantácie, chirurgických techník, a predovšetkým od úrovne revaskularizácie krátko po zákroku. Revaskularizácia po OTT môže trvať až 5 dní, viac ako 70 % primordiálnych folikulov neprežije zákrok. Prezervované ovariálne tkanivo možno v prípade zlyhania reimplantácie transplantovať opakovane a opakovaním štepov je možné predĺžiť trvanie ovariálnej funkcie.

Jednou z hlavných obáv v súvislosti s autoštepom kryokonzervovaného ovariálneho tkaniva je riziko opätovného zavedenia malígnych buniek pacientke, ktorá už prežila malignitu. Riziko sa považuje za vysoké u hematologických ochorení (leukémia a Burkittov lymfóm) alebo intermediárne (Ewingov sarkóm, rakovina prsníka, rakovina hrubého čreva, cervikálny adenokarcinóm). Na detekciu možnej kontaminácie malignitou pred transplantáciou možno použiť niekoľko metód: histológiu, imunohistochémiu a PCR (ak sú k dispozícii špecifické markery). Štúdie ukázali, že miera recidívy po transplantácii autoštepu je podobná tej, ktorá bola pozorovaná bez transplantácie. Preto sa táto metóda javí ako bezpečná a bežia ďalšie štúdie na potvrdenie tohto predpokladu.

V prípade orto aj heterotopickej transplantácie ovariálneho tkaniva sa využíva metóda značenia umiestnenia vaječníka rádio/sono kontrastnými klipmi. To má veľký význam aj v prípade pacientok, ktoré by potenciálne mohli mať neskôr diagnostikovanú germinatívnu mutáciu (napr. BRCA), vedúcu k zvýšenému riziku karcinómu ovaria. V prípade výskytu patológie, alebo odporúčania profylaktického chirurgického výkonu v neskoršom veku pacientky je takéto značenie potrebné k lokalizácii transplantovaného tkaniva.

Transplantáciu ovariálneho tkaniva zabezpečuje

- U detí a adolescentiek operačný výkon transplantácie ovariálneho tkaniva orto aj heterotopicky prakticky realizuje v spolupráci detský gynekológ a detský chirurg, gynekológ špecializovaný v odbore reprodukčná medicína
- Dostupnosť a zabezpečenie technického vybavenia na operačnej sále vrátane laparoskopie pre ortotopickú transplantáciu.
- Zabezpečenie podmienok na operačnej sále v spolupráci s transplantačnou jednotkou.
- Prezervované tkanivo na transplantáciu zabezpečí embryologické laboratórium
- Zabezpečenie transportu tkaniva lege artis

Záver

Ako už bolo uvedené vyššie je veľká skupina dievčat v detskom a adolescentnom veku, ktorých fertilita je pre dospelosť ohrozená z dôvodu malígneho ochorenia ale aj v dôsledku benígnych ochorení, ktoré vyžadujú gonadotoxickú liečbu, alebo výkon, ktorý redukuje rezervu pre budúcu fertilitu. Tiež je skupina benígnych stavov, kde fertílne funkcie vyhasínajú vo veľmi nízkom veku.

Vytvorenie podmienok dostupnosti metód prezervácie fertility pre tieto dievčatá predstavuje výrazné zlepšenie perspektívy ich budúcich reprodukčných schopností.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje informovaný súhlas v zdravotnej dokumentácii v súlade s § 6 zákona č. 576/2004 Z. z.. Týmto pacient vyjadrí svoj súhlas s aktuálne aj v budúcnosti realizovanými diagnostickými aj liečebnými postupmi.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu do roka a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby, a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literárne zdroje

1. Buzii L., Bianchi A, Manczi N. Laparoscopic excision of ovarian cysts: Is the stripping technique a tissue-sparing procedure? April 2002 Fertility and Sterility 77(3):609-14 DOI:10.1016/S0015-0282(01)03203-4
2. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. N Engl J Med 2017; 377:1657-1665 DOI: 10.1056/NEJMra1614676
3. Lin Chen, Zirui Dong, Xiaoyan Chen. Fertility preservation in pediatric healthcare: a review. Front. Endocrinol., 03 May 2023 Sec Pediatric endocrinology Volume 14 – 2023 <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1147898>
4. The Cancer.Net Editors Meeting. October 11, 2022
5. Trobo D: Fertility preservation in growing Teratoma syndrome: Case report Journal of Clinical Images and Medical Case Reports, Feb 15, 2023 DOI:[www.doi.org/10.52768/2766-7820/2288](https://doi.org/10.52768/2766-7820/2288)
6. American Cancer Society (2016) [www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index] Date accessed: 02/04/18
7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, and Lortet-Tieulent J, et al (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 Eur J Cancer 49(6) 1374–1403 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027> PMID: 23485231

8. Tomao F, Di Pinto A, Sassu C M, Bardhi E, Di Donato V, Muzii L, Petrella M C, Peccatori F A, Benedetti P. Fertility preservation in ovarian tumours *ecancer* 12 885. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.885>
9. Dolmans, M.-M.; Hossay, C.; Nguyen, T.Y.T.; Poirot, C. Fertility Preservation: How to Preserve Ovarian Function in Children, Adolescents and Adults. *J. Clin. Med.* 2021, *10*, 5247. <https://doi.org/10.3390/jcm10225247>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919447/>
11. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:630-637. <https://doi.org/10.1111/aogs.13616>
12. transplant FIGIJ statement <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.008>
13. Ovarian Tissue Cryopreservation in Children and Adolescents Angeliki Arapaki , Panagiotis Christopoulos * , Emmanouil Kalampokas, Olga Triantafyllidou, Alkis Matsas and Nikolaos F. Vlahos * *Children* 2022, *9*, 1256. <https://doi.org/10.3390/children9081256>
14. Špánik S, Bystrický B, Vranovský A. Onkologické indikácie medical freezing-u. Návrh Slovenskej onkologickej spoločnosti.
15. Kimberly D. Miller, MPH ; Miranda Fidler-Benaoudia, PhD; Theresa H. Keegan, PhD, MS, et al, Cancer Statistics for Adolescents and Young Adults, 2020, doi: 10.3322/caac.21637. Available online at cancerjournal.com.
16. Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski, Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, Kutluk Oktay. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *Journal of clinical oncology*, Vol 31 No 19 July 2013
17. ESHRE Guideline Group of Female Fertility: Female Fertility Preservation, Guideline of the European Society of Human Reproduction, 2020, www.eshre.eu/guedelines.
18. www.ivfl.com/special-fertility-programs-cancer-patients.
19. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-adolescents/late-effects.html>.
20. Slonim M, Peate M, Merigan K, Lantsberg D, Anderson Richard A, Stern K, Gook D., Jayashinge Y. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females and transgender males aged 18 years or less: a systematic review *J. Front. Endocrinol.*, 19 June 2023 Sec. Pediatric Endocrinology Volume 14 - 2023 <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1146476>
21. A. Santaballa, C. Márquez-Vega, Á. Rodríguez-Lescure, Á. Roviroso, L. Vázquez, I. Zeberio- Etxetxia, M. Andrés, L. Bassas, E. Ceballos-Garcia, J. Domingo, D. Manau-Trullas. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients *Clinical and Translational Oncology* <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02699-2>
22. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e45–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30594-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30594-5).
23. Yasmin E, Mitchell R, Lane S. Preservation of fertility in teenagers and young adults treated for haematological malignancies. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e149–60. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30324-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30324-0).
24. Hashin Kim, Hoon Kim, Seung-Yup Ku. Fertility preservation in pediatric and young adult female cancer patients. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2018;23(2): 70-74. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.2.70>
25. Vestník MZd SR – Štandardné postupy pre liečbu porúch neplodnosti
26. Sanghoon Lee, Sinan Ozkavukcu, Seung-Yup Ku. Current and Future Perspectives for Improving Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Outcomes for Cancer Patients *Reproductive Sciences* <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00517-2>
27. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von WolffM, Anderson RA, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1664-1678.
28. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500-2510.
29. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol.* 2020;31(6):674-696.
30. Suzuki N. Clinical Practice Guidelines for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adults with Cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(1):20-27. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-70.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. novembra 2023.

Zuzana Dolinková
ministerka zdravotníctva