

A petefészek kriopezerváció szerepe és lehetőségei a gyermekonkológiai betegek körében

Fancsovits Péter¹, Sükösd Zita², Nemes Annamária¹,
Kaszás Zita¹, Bokor Attila¹, Urbancsek János¹



Semmelweis Egyetem
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
¹Asszisztált Reprodukciós Osztály
² II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika



Termékenység megőrzése

Onkológiai kezelések  Meddőség

- Betegség típusa
- Beteg életkora
- Alkalmazott kezelés (típus, dózis, időtartam)
- Csökkent termékenység (30%)
- Korai petefészek elégtelenség (8-10%)

Szakmai irányelvek

- Betegtájékoztatás
- Asszisztált reprodukciós szakemberhez irányítás
- Ivarsejt megőrzés az onkológiai kezelés előtt

A termékenység megőrzése felnőtteknél

- Petesejt fagyasztás
 - Stimuláció – Petesejtnyerés
 - Partner nem szükséges
 - Embrió fagyasztás
 - Stimuláció – Petesejtnyerés – IVF
 - Partner szükséges
 - Petefészekszövet fagyasztás
 - Autotranszplantáció
 - In vitro petesejt érlelés
- Időigényes
 - Hormonfüggő daganatok
 - Egyszeri alkalom
 - Korlátozott számú petesejt / embrió nyerhető
 - Eredményesség?

A termékenység megőrzése gyermekeknél

- Petesejt fagyasztás
 - Stimuláció – Petesejtnyerés
 - Partner nem szükséges
- Embrió fagyasztás
 - Stimuláció – Petesejtnyerés – IVF
 - Partner szükséges
- Petefészekszövet fagyasztás
 - Autotranszplantáció
 - In vitro petesejt érlelés

- Időigényes
- Hormonfüggő daganatok
- Egyszeri alkalom
- Korlátozott számú petesejt / embrió nyerhető
- Eredményesség?

Petefészekszövet transzplantáció története

JOURNAL ARTICLE

Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196°C [Get access >](#)

R.G. Gosden , D.T. Baird, J.C. Wade, R. Webb

Human Reproduction, Volume 9, Issue 4, 1 April 1994, Pages 597–603,
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138556>

Published: 01 April 1994 [Article history](#) ▼

- Petefészek fagyasztási protokoll leírása
- Sikeres állatkísérletek (házijuh)

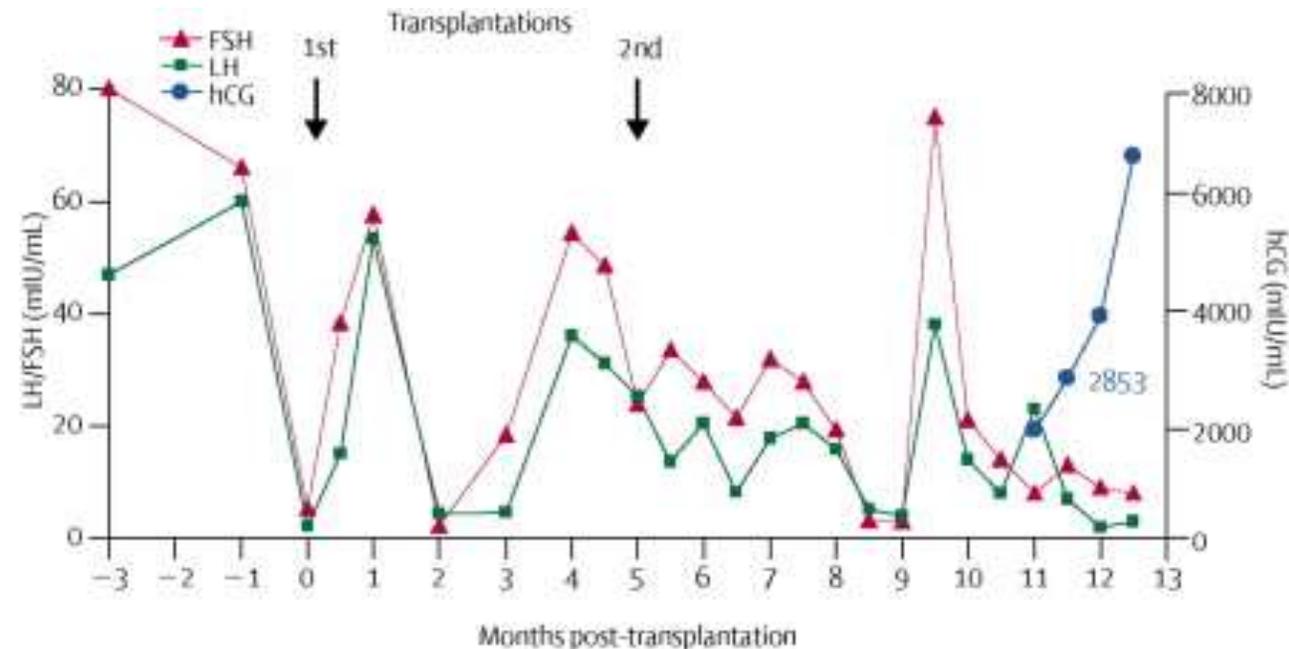
The Lancet, [Volume 364, Issue 9443](#), Pages 1405 - 1410, 16 October 2004
doi:10.1016/S0140-6736(04)17222-X [Cite or Link Using DOI](#)

[< Previous Article](#) | [Next Article >](#)

Copyright © 2004 Elsevier Ltd All rights reserved.

Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue

Prof [J. Donnez MD](#) , [MM Dolmans MD](#) ^a, [D. Demylle PhD](#) ^a, [P. Jadoul MD](#) ^b, [C. Pirard MD](#) ^a, [J. Squifflet MD](#) ^b, [B. Martinez-Madrid PhD](#) ^b, [A. Van Langendonck PhD](#) ^a



Petefészekszövet transzplantáció története

Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2018) 35:561–570

<https://doi.org/10.1007/s10815-018-1144-2>

FERTILITY PRESERVATION



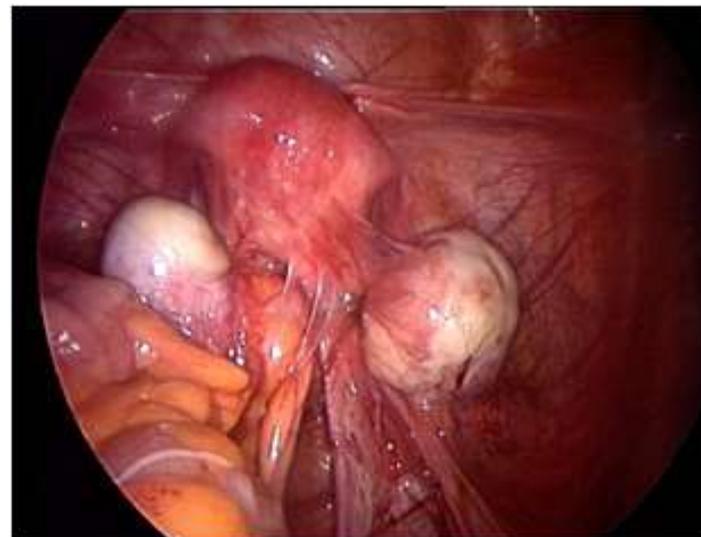
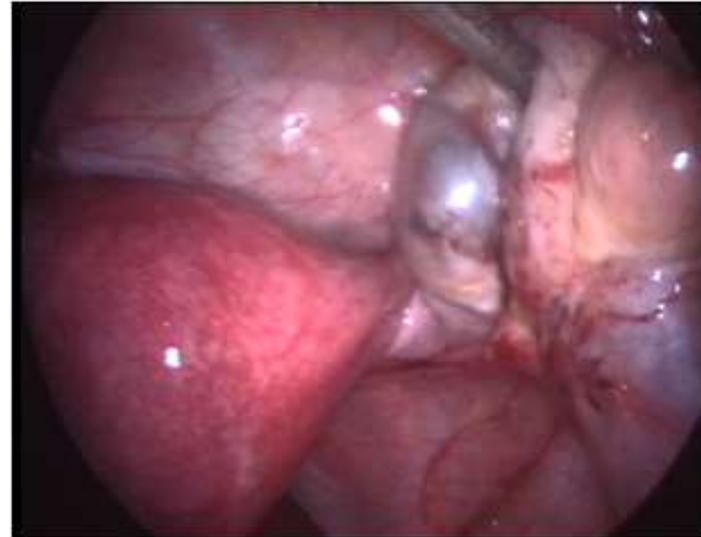
Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort

S. E. Gellert¹ • S. E. Pors¹ • S. G. Kristensen¹ • A. M. Bay-Björn² • E. Ernst^{2,3} • C. Yding Andersen¹

- Esetek száma: 318
 - Hormonális funkciók visszatérése: 225 (95%)
 - Terhesség: 131
 - Szülés: 87
- +10 folyamatban
- A terhességek
 - 46%-a spontán
 - 54%-a IVF útján fogant

A petefészekszövet fagyasztás módszerei

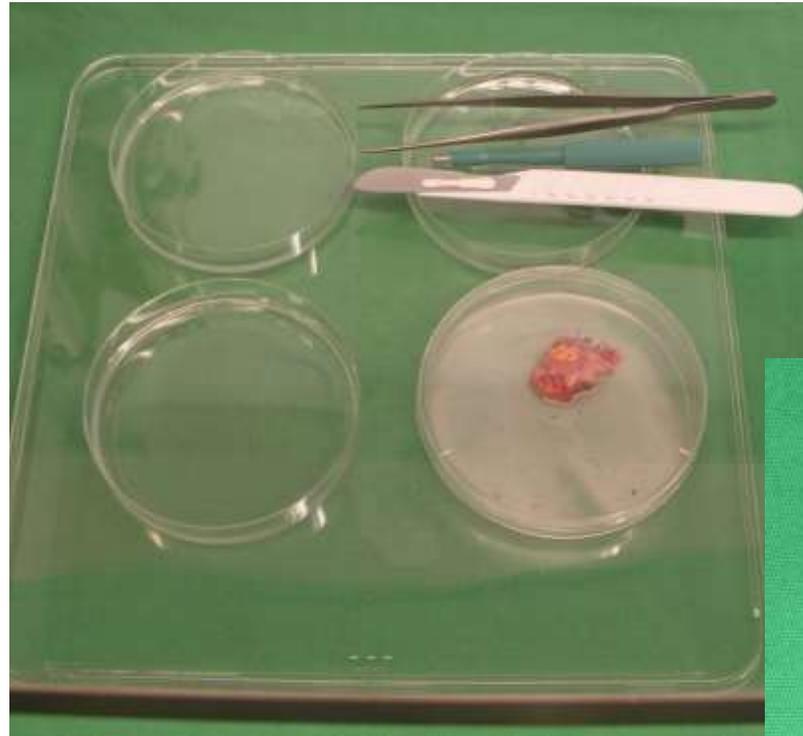
- **Mintavétel**
 - Laparaskópos petefészek műtét
 - Sárgatest mentes szövetdarab
 - Elektromos és hőhatás mellőzése
- **Minta szállítása**
 - Transzplantációs oldat
 - +4 °C-on
- **Tárolás a feldolgozásig**
 - +4 °C-on
 - **Max. 24 óra**



A petefészekszövet fagyasztás módszerei

Szövetminta feldolgozása

- Steril környezetben
- Hűtött felületen
- Kéregállomány tisztítása
- Szövetminta darabolása
 - 3-4 x 8-12 mm
 - 3 mm \varnothing (túlélés és daganatmentesség ellenőrzése)



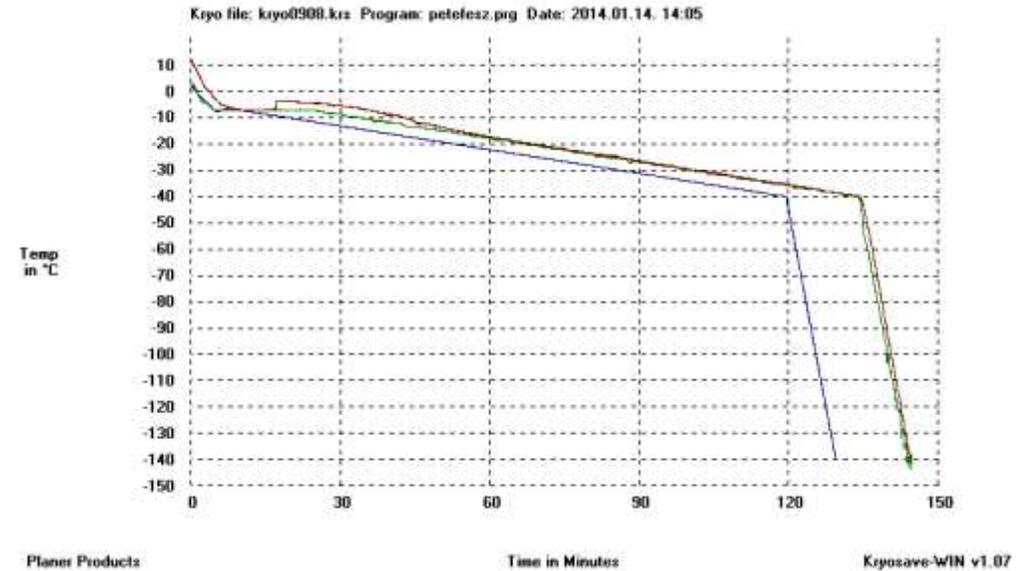
A petefészekszövet fagyasztás módszerei

A szövetminták fagyasztása

- Programmozott lassú fagyasztás
- Fagyvédő oldat
- Tárolás: -196 °C

Felolvasztás

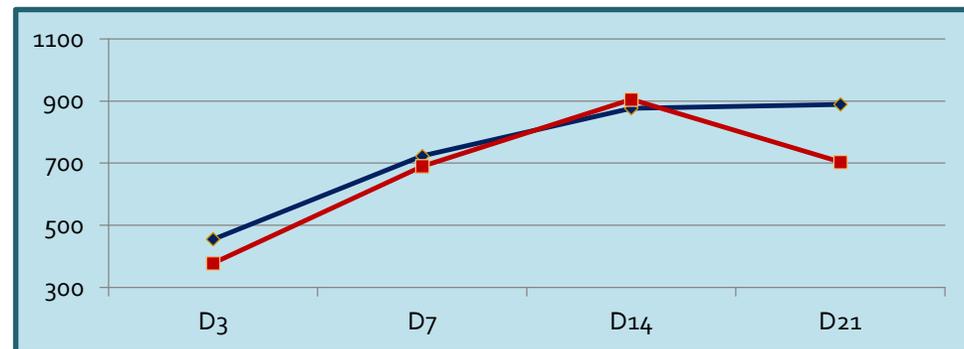
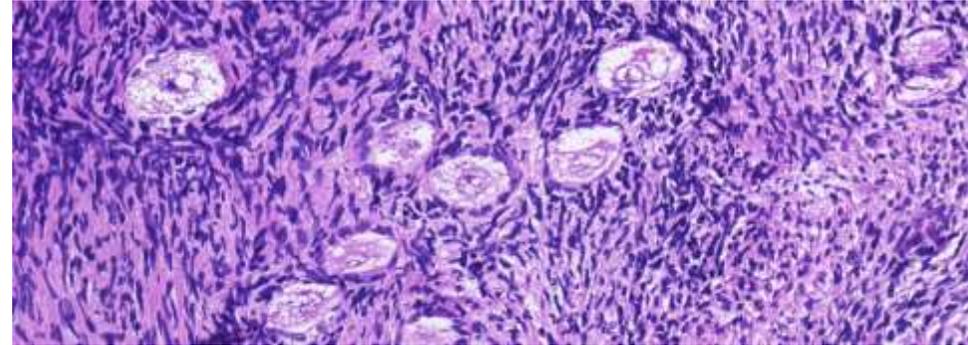
- Közvetlenül a transzplantáció előtt
- Fagyvédő oldat kivonása



A petefészekszövet fagyasztás módszerei

Túlélés ellenőrzése

- Szövettan
 - Tüszőszám és minőség
- Vitális festés
 - Neutral red
- Hormontermelés
 - 21 napos szövettenyésztés
 - E₂ és Progesteron



A petefészekszövet fagyasztás módszerei

- Daganatmentesség ellenőrzése
 - Kontroll szövetminta vizsgálata

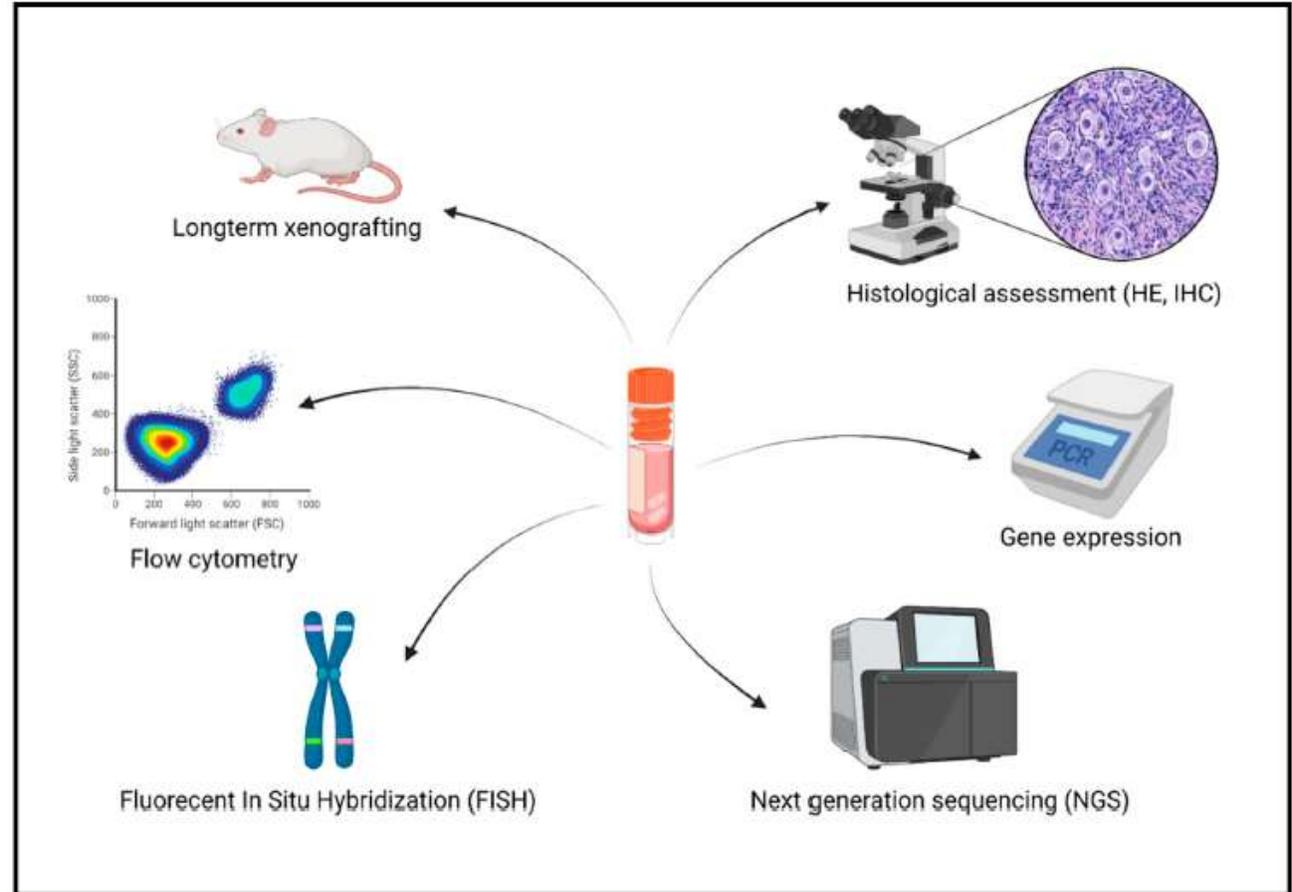
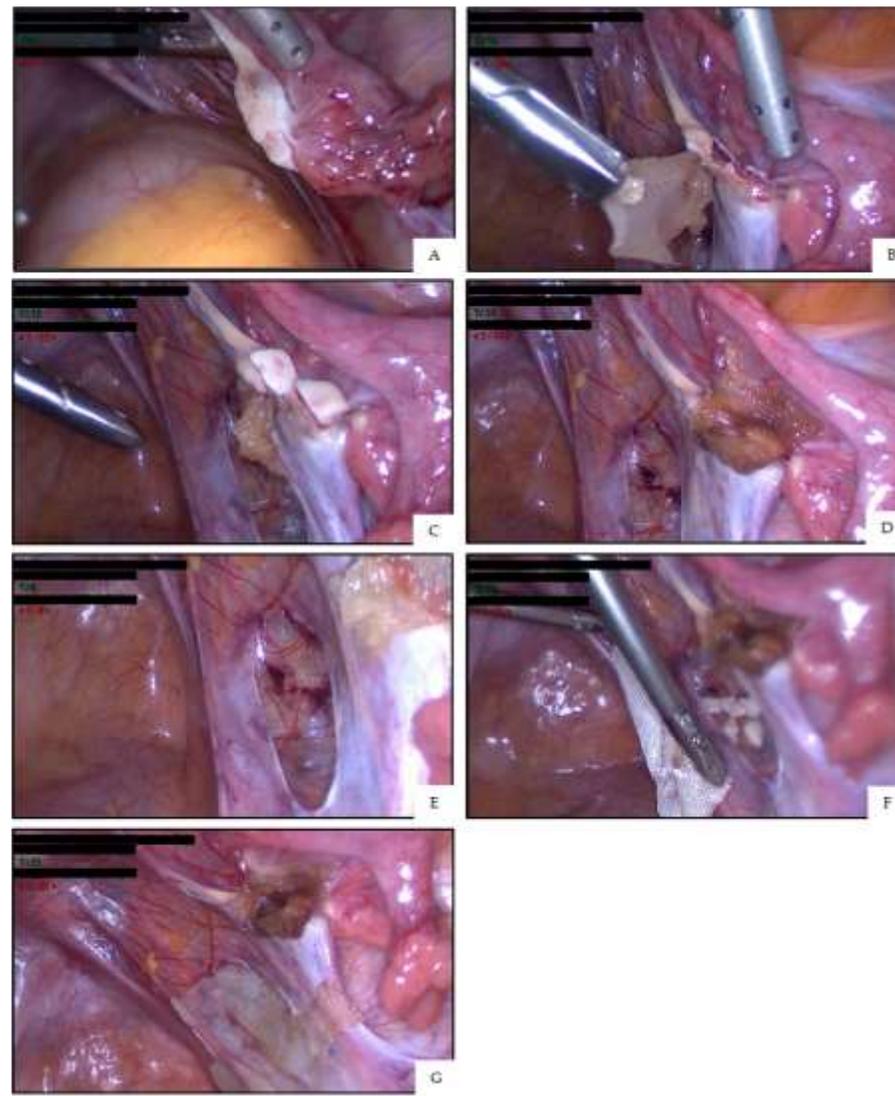


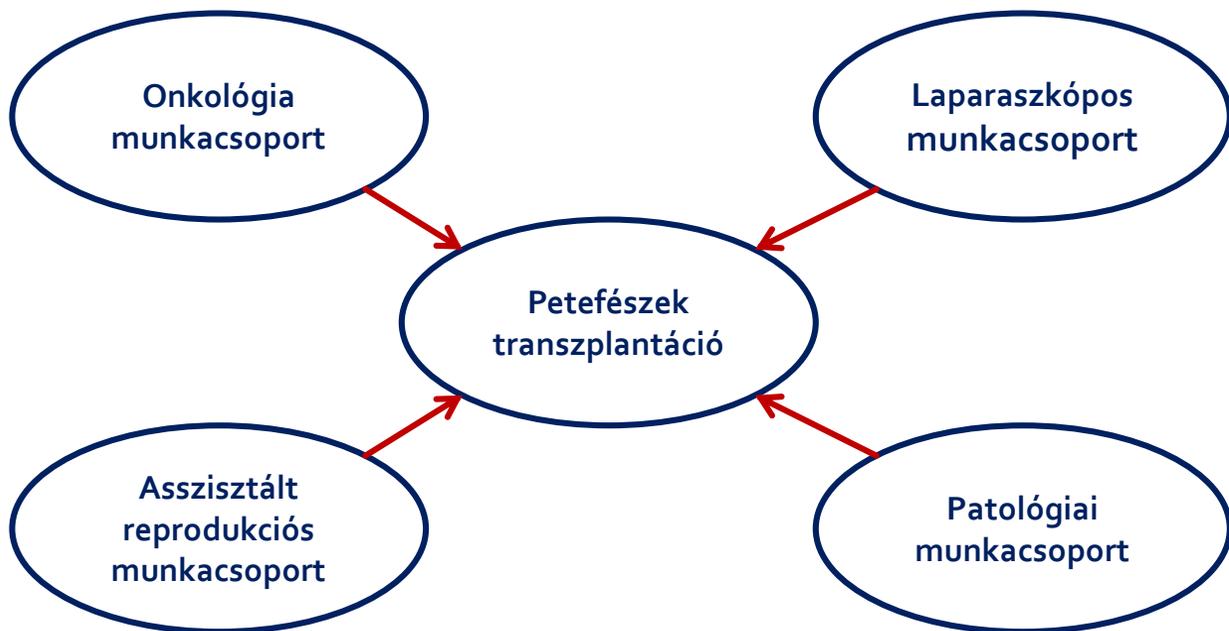
Figure 3. Screening of minimal disseminated disease in cryopreserved ovarian tissue. HE: hematoxylin and eosin staining; IHC: immunohistochemistry. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com) (accessed on 30 August 2021).

A petefészekszövet fagyasztás módszerei

- Autotranszplantáció
 - Orthotop
 - Megmaradt petefészek
 - Kismedence peritoneum
 - Heterotop
 - Bőr alatti kötőszövet



Petefészekszövet transzplantáció bevezetés a Semmelweis Egyetemen



Célkitűzés:

Termékenység megőrzése
18 év feletti onkológiai betegeknél

I. Kutatási szakasz (2013-2014)

- V-R-021/12547-4/2012
- Laboratóriumi módszerek optimalizálása
- Túlélés ellenőrzése

II. Klinikai szakasz (2016-tól)

- IF-IF-7221-14/2015
- Termékenység megőrzése
- 10 év alatt kb. 100 beteg bevonása

Petefészekszövet transzplantáció bevezetés a Semmelweis Egyetemen

EREDETI KÖZLEMÉNY

Kezdeti tapasztalataink a petefészekszövet-fagyasztás bevezetésével

Fancsovits Péter dr.¹ ▪ Urbancsek János dr.¹ ▪ Fónyad László dr.²
Sebestyén Anna dr.² ▪ †Csorba Gézáné² ▪ Lehner Ádám¹ ▪ Kaszás Zita¹
ifj. Rigó János dr.¹ ▪ Bokor Attila dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
²I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

DOI: 10.1556/650.2016.30582

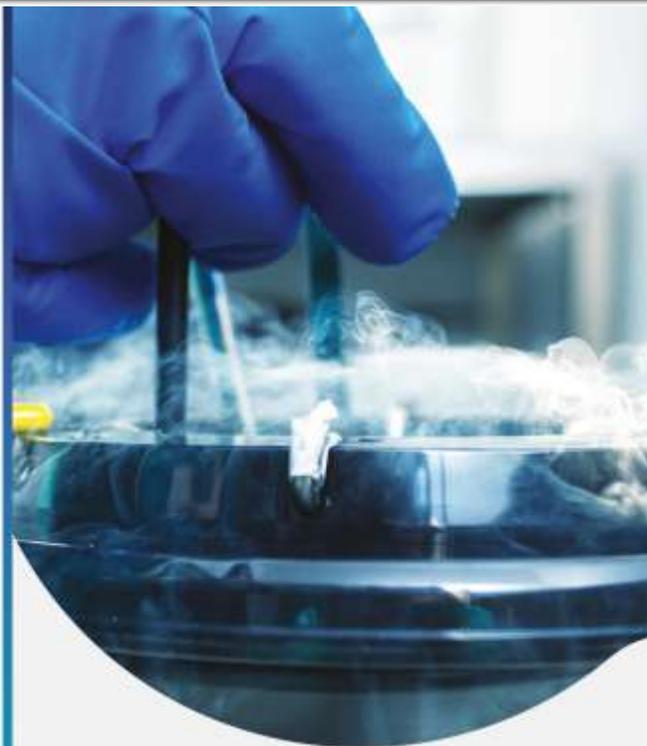
1947

2016 ▪ 157. évfolyam, 49. szám ▪ 1947–1954.

2016-2022 között 24 petefészekszövet fagyasztás történt

ESHRE Guideline 2020

A női termékenység megőrzése



Female Fertility Preservation

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology

2020
ESHRE Female Fertility Preservation Guideline Development Group

- Reproductív korban lévő nők (felnőtt, vagy posztpubertás)
- Serdülőkorúak és fiatal felnőttek számára külön ajánlások
 - Életkor specifikus kérdések a tájékoztatáskor
 - Gyermekgyógyász bevonása
 - Szülők bevonása

Edinburgh beteg kiválasztási kritériumok

- Életkor <35 év
- Nincs korábbi kemo- vagy sugárterápia, ha ≥ 15 év enyhe, nem gonadotoxikus kemoterápia elfogadható, ha <15 év
- Reális esély az 5 éves túlélésre
- Korai petefészek elégtelenség magas kockázata (>50%)
- Betegtájékoztatás és beleegyezés (szülő és gyermek is, ha lehet)
- Negatív szerológia (HIV, szifilisz, hepatitis B)
- Nem terhes és nincs gyermeke

Petefészekszövet transzplantáció gyermekeknél

Human Reproduction, Vol.30, No.9 pp. 2107–2109, 2015
Advanced Access publication on June 9, 2015 doi:10.1093/humrep/dev128

human
reproduction

CASE REPORT *Infertility*

Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood

Isabelle Demeestere^{1,2,*}, Philippe Simon³, Laurence Dedeken⁴,
Federica Moffa^{1,6}, Sophie Tsépélidis^{1,2,7}, Cecile Brachet⁵,
Anne Delbaere^{1,2}, Fabienne Devreker^{1,5}, and Alina Ferster⁴

- Sarlósejtes vérszegénység 5 éves korától
- Petefészekszövet fagyasztás 2001-ben
- Prepubertás, 13 év 11 hónap
- Jobb oldali oophorectomia
- 62 szövetdarab fagyasztása
- Kemoterápia

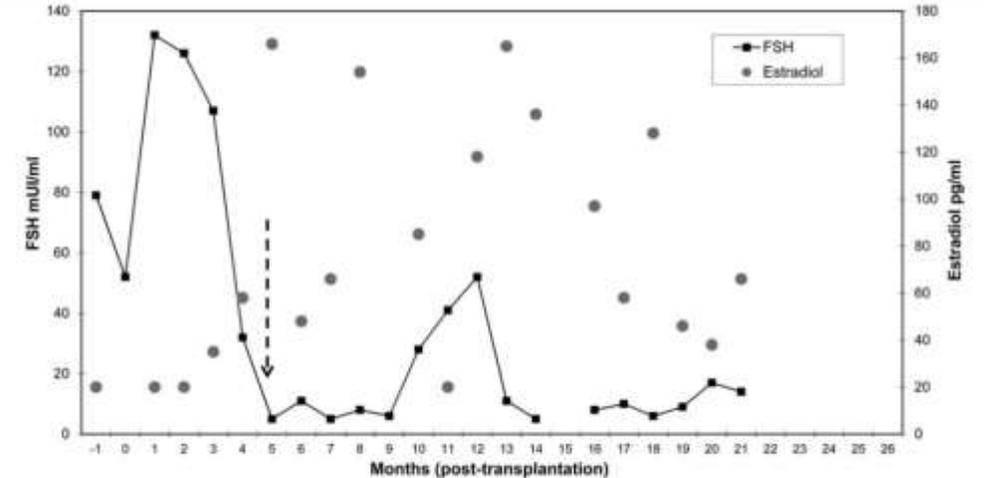


Figure 1 FSH and estradiol levels before and after autograft of cryopreserved ovarian tissue. The autograft procedure is represented at time 0 months. The arrow indicates the first menstruation.

- Gyermekvállalási terv 23 évesen
- Igazolt petefészek elégtelenség
- Petefészekszövet autotranszplantáció
- Normál endokrin működés
- Spontán fogant terhesség
- Egészséges újszülött

Petefészekszövet transzplantáció gyermekeknél

Table 3. Autologous transplantation of ovarian cortex tissue cryopreserved at the age of 18 years and under.

Authors (Year)	Diagnosis	Age at OTC (Year)	Menarche before OTC	Chemotherapy before OTC	Planned Treatment	Age at OTT	Ovarian Function Recovery	Pregnancies/Births
Donnez J et al. (2011) [104]	Neuroectodermal tumor	17	NA	Yes	HSCT	24	Yes	One birth (boy)
Stern C et al. (2011) [105]	NHD	17	Yes	Yes	AlloHSCT	27	Yes	Biochemical pregnancy
Donnez J et al. (2012) [52]	Ovarian abscesses	18	NA	No	Bilateral oophorectomy	26	Yes	One birth
Macklon KT et al. (2014) [106]	PNH	18	Yes	No	HSCT	22	Yes	One birth (boy)
Demeestere I et al. (2015) [107]	Sickle cell disease	13.9	No	Yes	HSCT	24	Yes	One birth
Meirow D et al. (2016) [39]	Ewing's sarcoma	14	No	Yes	ND	21	No	/
Pova A et al. (2016) [108]	Ovarian cysts	18	Yes	No	Unilateral oophorectomy	28	Yes	/
Silber SJ et al. (2018) [80]	Myeloproliferative disorder	18	NA	Yes	HSCT	25	Yes	Three births (1 boy, 2 girls)
Matthews SJ et al. (2018) [109]	Beta thalassemia	9	No	No	HSCT	23	Yes	One birth
Poirot C et al. (2019) [4]	Neuroblastoma	12	No *	Yes	HSCT	24.7 *	No	No *
	Sickle cell disease	11.2	No *	No	HSCT	28.3 *	Yes *	No *
	NHD	16.6	Yes *	Yes	HSCT	28.7	Yes	One birth
Poirot C et al. (2019) [40]	Shwachman-Diamond syndrome	16.1	Yes *	No	HSCT	28.3	No	/
Lotz L et al. (2020) [98]	HL	17	NA	No	Chemotherapy for HL	32	Yes	No
Rodriguez-Wallberg KA et al. (2021) [82]	ALL	14	NA	Yes	AlloHSCT	29	Yes	Ongoing pregnancy

* Additional information provided by C Poirot. HL: Hodgkin lymphoma; NHD: non-Hodgkin disease; PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; HD: high dose; ALL: acute lymphoblastic leukemia; OTC: ovarian tissue cryopreservation; OTT: ovarian tissue transplantation; NA: Not available.

- Esetszám: 15
- Terhesség: 9 (60%)
- Visszatérő endokrin funkciók: 12 (80%)
- Szülés: 7 (8)

Petefészekszövet fagyasztás gyermekeknél Simmelweis Egyetemen

- B. Kitti – 13 éves, prepubertás
- 2020.10. EBV- asszociált Grade 2 lymphomatoid granulomatosis a II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán
- Tervezett allogén csontvelő transzplantáció 2022.01
- Egyedi etikai engedély birtokában (NNK, HRB)
- 2021.12. Laparoscopos jobb oldali petefészek eltávolítás
- Szövetminta átszállítás a Baross utcai Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Embriológiai Laboratóriumába

Petefészekszövet fagyasztás gyermekeknél

Semmelweis Egyetemen

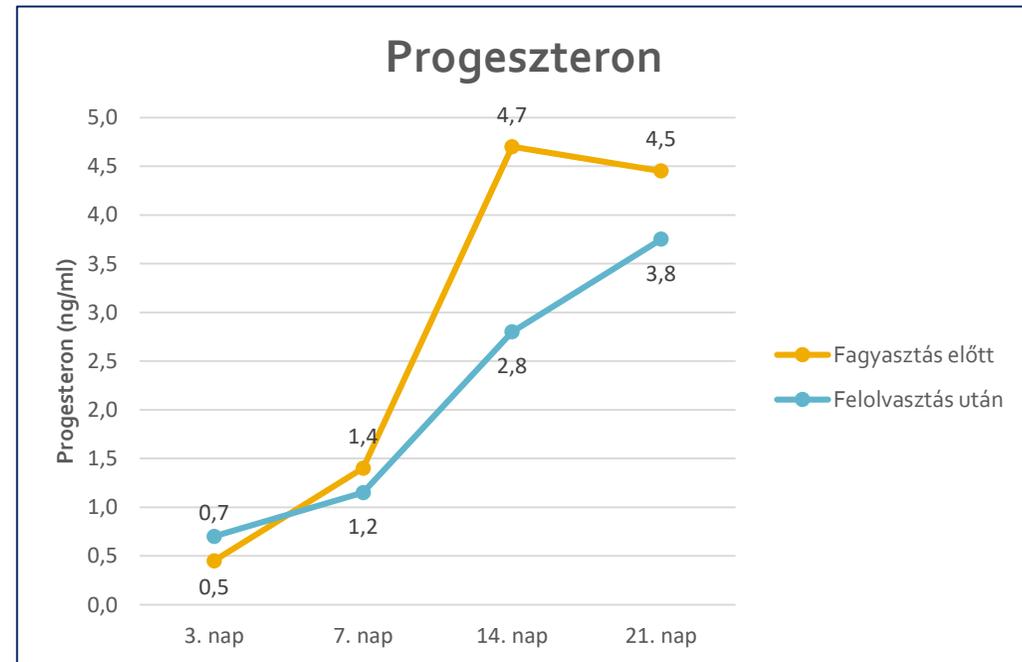
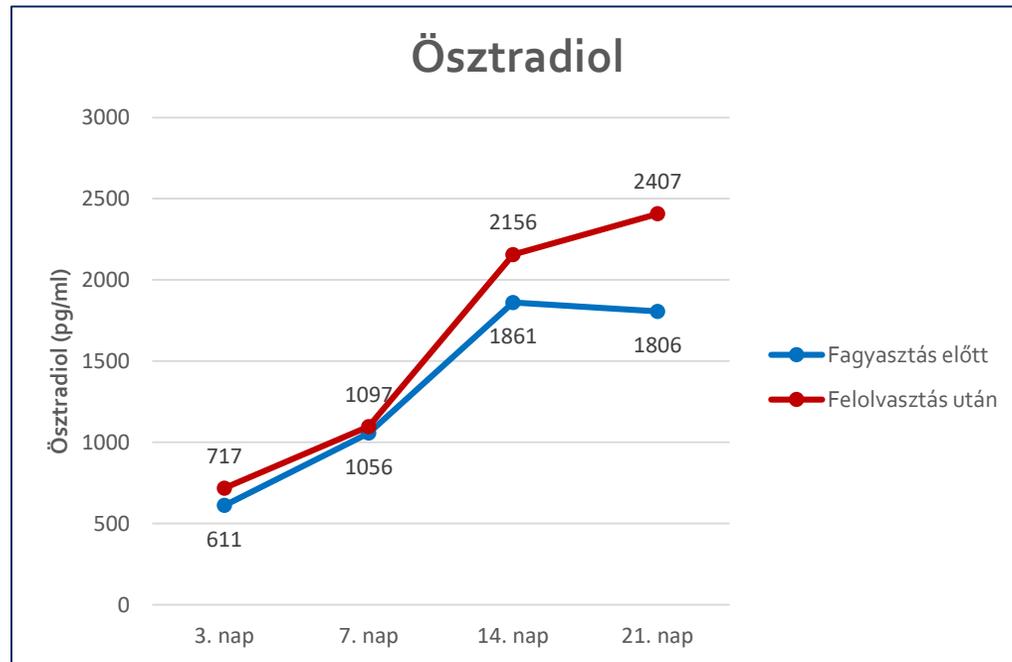
- Szövet feldolgozása, fagyasztása
- 25 db 5x10mm-es szövetdarab került fagyasztásra



Petefészekszövet fagyasztás gyermekeknél

Semmelweis Egyetemen

Túlélés ellenőrzése



Friss és fagyasztott-felolvasztott szövetminták ösztradiol valamint progeszteron termelése

Petefészekszövet transzplantáció

- Kísérleti eljárás
- Gyermekeknél is eredményesen végezhető
- Javallatok mérlegelése
- Daganatmentesség ellenőrzése
- Magyarországi kutatási program kidolgozása

Köszönöm a figyelmet!

