

VILJAKUSE SÄILITAMISE VÕIMALUSED FERTIILSES EAS NAISTEL

2017. aasta septembris avaldasid maailma kaks olulisemat reproduktiivmeditsiini ajakirja Human Reproduction ning Fertility and Sterility samal ajal ülevaate viljakuse säilitamise näidustustest, tulemustest ja tulevikusuundadest (1, 2). Ülevaate koostamise aluseks oli küsimus, kuidas on arenenud viljakuse säilitamise võimalused viimase kümnendi jooksul.

20-liikmelisse ekspertide rühma, kes ülevaate koostasid, kuulusid esindajad kolmest juhtivast erialaorganisatsioonist maailmas: International Society for Fertility Preservation, American Society for Reproductive Medicine ja European Society of Human Reproduction and Embryology. Nimetatud ülevaate põhineb teadusartiklidel, mis on avaldatud kuni käsikirja valmimiseni 2017. aasta kevadel. Autorid on rõhutanud, et olemasoleva tõendus- põhise tase ei ole väga kõrge, kuna enamikku uuringutest on kaasatud suhteliselt väike arv uuritavaid ning juhuslikustatud valimiga uuringuid on tehtud väga vähe (tihti pole nende korraldamine eetilistel põhjustel võimalik) (1, 2).

Eesti Arstis on 2014. aastal avaldatud ülevaateartikkel peamistest viljakuse säilitamise meetoditest noortel onkoloogilistel haigetel (3). Enamik selles ülevaates toodud seisukohtadest on jäänud samaks. Aastatel 2005–2009 oli Eestis naistel vanuserühmas 15–44 eluaastat keskmine soliidtuumorite esmasjuhtude arv aastas 235, umbes kaks korda suurem kui meestel (4). Paikmetest on esikohal rinnavähk (5). Enamik vähijuhtumitest noortel diagnoositakse vanemalt kui 34 eluaastat (4).

Lisaks onkoloogilistele haigetele on viljakuse säilitamise teema aktuaalne mitmetes muudes olukordades: erinevate autoim-

muunhaiguste korral; vereloome tüvirakkude siirdamise vajaduse ilmnemisel; enneaegset ovariaalset puudulikkust põhjustavate tegurite puhul nagu munasarjakasvajad, munasarjapõletik, endometriooos, mosaiikne Turneri sündroom jpt; ulatusliku alakehatrauma korral, mis vajab korrigeerimist jm (1, 2). Viljakuse teemal tuleb nõustada kõiki patsiente, kellel on plaanis soomutumise protseduurid (1, 2). Viimane valdkond on nii eetilisel kui ka juriidilisel väga mitmetahuline ning tihti, sh ka Eestis, ebapiisavalt reguleeritud.

Fertiilses eas naistel on viljakuse säilitamise peamiste võimalustena kasutusel munarakkude ja embrüote külmutamine ning nende kasutamine sulatamisjärgsel tulevikus. Embrüote külmsäilitamist on nüüdseks rakendatud aastakümneid ja rasestumise tõenäosust sulatatud embrüotest peetakse samaks kui mittekülmsäilitamisel olnud embrüote siirdamise korral (6). Munarakkude külmutamine erinevatel põhjustel on laialdasemalt, sh Eestis, kasutusel olnud vaid viimasel aastakümnel seoses oluliselt tõhusama vitrifitseerimise rakendamisega aeglase külmutamise meetodi asemel. Juba aastaid ei ole seda peetud enam eksperimentaalseks meetodiks, ning arvestades võimalikku pikka intervalli põhihaiguse ravi ja võimaliku rasestumise vahel, on munarakkude külmutamisel mitmeid eeliseid võrreldes embrüote külmutamisega.

Naiste/paaride nõustamisel peab olema realistlik viljakuse säilitamise meetodite edukuse suhtes – garantiid elussünniks pole võimalik anda (1, 2, 6). Kõige olulisem edukust mõjutav tegur on naise vanus munarakkude hankimise ajal. Vanuse tõttu väheneb viljakus alates 32.

eluaastast, see süveneb kiiresti pärast 35. eluaastat. Teine oluline näitaja on munasarjade kontrollitud hüperstimulatsiooni käigus meioosi metafaasi II staadiumis saadud munarakkude ja viljastamiseks sobilike embrüote arv (mõlemad on seotud naise vanusega, aga ka muude teguritega). Nii on leitud, et kuni 35. eluaastani on kehaväliseks viljastamiseks kogutud 10 munaraku kohta kumulatiivne elussünni määr 60%, hiljem väheneb see kaks korda ja on umbes 30%. Kui pärast 35. eluaastat õnnestub saada vaid viis munarakku, on tõenäosus, et see ettevõtmine lõpeb elussünniga vaid 5% (6). Tervetelt noortelt naistelt saadud doneerimiseks annetatud munarakkude korral on ühe munaraku kohta elussünni määr 6,5% (1, 2). Siinjuures tuleb silmas pidada, et kõik need arvutused kehtivad vaid konkreetse viljatusravi keskuse kohta, kus uuring läbi viidi, sõltudes sealsetest tingimustest, mahtudest ja kogemusest.

Mitteonkoloogilistel patsientidel võib munarakkude hankimist ette võtta korduvalt, ajategur ei pruugi neil juhtudel nii kriitiline olla. Onkoloogilistel patsientidel saab parimal juhul läbi viia vaid ühe kontrollitud hüperstimulatsiooni tsükli. See lükkab keemiaravi algust edasi 10–14 päeva võrra, eeltingimuseks on onkoloogide ja viljatusravikeskuse väga sujuv koostöö.

2016. aastal avaldas rahvusvaheline ekspertide rühm suunised viljakusravis ja viljakuse säilitamisel esile kerkivate erinevate vastuoluliste teemade kohta, mis puudutavad seoseid pahaloormuliste kasvajatega (7). Vastust otsiti kümnele praktikasagedamini ettetulevale küsimusele. Ka selles seisukohavõetus rõhutati, et tõendus- põhise tase ei ole kõrgeim. Enamasti on tegemist prospektiivsetel kohortuuringutel põhinevate järeldustega; laiahaardelised prospektiivsed kohortuuringud ja

juhuslikustatud valimiga uuringud peaaegu puuduvad (7). Alljärgnevalt on toodud valik mõnedest küsimustest ja vastavatest ravisoovitustest.

Kas munasarjade stimuleerimine ovuatsiooni saavutamiseks erinevate ravimitega suurendab rinnavähi riski?

Vastus on, et ei suurenda. Vältida tuleb vaid pikaajast klomifeentsitraadi kasutamist väljaspool aktsepteeritud näidustust.

Kas rasedus pärast edukat onkoloogilist ravi on ohutu?

Jõuti järeldusele, et adekvaatse ravi ja järelkontrolli tingimustes ei peaks rasedumisele piiranguid seatama, sh on see lubatud ka patsientidel, kellel oli tegemist hormoonitundliku rinnavähiga. Milline peaks olema intervall onkoloogilisest ravist kuni raseduseni, tuleb otsustada individuaalselt.

Kas munasarjade kontrollitud hüperstimulatsiooni (kehaväliseks viljastamiseks piisava hulga munarakkude saamiseks) läbiviimine on pahaloomulise kasvajaga patsientidel ohutu?

See küsimus on eriti aktuaalne rinnavähi diagnoosiga patsientidel, kuna stimulatsiooni ajal suureneb veres östradioli sisaldus ja tihti on tegemist hormoonitundliku kasvajaga. Jõuti seisukohale, et olemasolevate andmete alusel on stimulatsioon ohutu. Tänapäevane seisukoht on, et munasarjade stimulatsiooniga saab alustada mis tahes menstruaaltsükli faasis, kohe, kui vastav otsus on tehtud. Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi vältimiseks tuleb munarakkude lõplikuks küpsetamiseks kasutada GNRH (ingl *gonadotropin-releasing hormone*) agonisti. Hormoonretseptorpositiivsete tuumorite esinemisel tuleb stimulatsiooni protokollis kasutada lisaks gonadotropiinidele letrosooli (või tamoksifeeni).

Vahemärkusena, et viimase aja seisukoha järgi on tamoksifeenil

tagasihoidlikum toime östradioli taseme vähendamisel võrreldes letrosooliga. Hormoonretseptornegatiivsus ei ole midagi absoluutset – heterogeensus steroidretseptorite omadustes on põhjuseks, et valenegatiivsuse määr diagnoosimisel võib olla isegi kuni 20% (8).

Kas kemoterapiaga paralleelselt GNRH agonistide kasutamine ovaariumide supressiooniks aitab säilitada munasarjade funktsiooni ja viljakust?

See on üks kõige enam tähelepanu fookuses olnud küsimusi viimastel aastatel. Suuniste autorid on seda meelt, et olemasolev tõendus lubab väita, et see meetod aitab munasarjade funktsiooni ja viljakuse säilimisele kaasa, vähemalt rinnavähipatsientidel, samas puudus kõigi autorite konsensus selles küsimuses (7).

Ülal mainitud 2017. aasta autoriteetses rahvusvahelises konsensusdokumendis on jõutud järeldusele, et kasu võib olla noortel rinnavähipatsientidel, teiste paikmete korral pole kaitsvat toimet suudetud näidata. Samas on nenditud, et tõendus põhise on tagasihoidlik (1, 2).

Kuigi lõplik konsensus näib praegu puuduvat, on avaldatud publikatsioonides pigem soositud GNRH analoogide kasutamist. Tähelepanu vääribki, et seisukohtade kujundamise aluseks olnud uuringutes on GNRH analooge rakendatud rinnavähi ja hematoloogiliste kasvajat kemoterapia korral. Kuna muude paikmete tuumoreid esineb noortel naistel harvem, puudub ka vastav usaldusväärne tõendus põhine info. Munasarjade funktsiooni kaitsmiseks on õigustatud GNRH analoogide kasutamine ka siis, kui viljakuse säilitamine ei ole prioriteet (9).

Kõigis viimasel aastakümnel avaldatud konsensusdokumentides on nenditud üheselt, et kõiki fertiilses eas patsiente, nii naisi kui ka mehi, tuleb nõustada viljakuse säilitamise võimaluste või võimatuse suhtes olukordades, mis võivad viljakust

kahjustada (ravimid, ravimeetodid, haiguse olemus jm) (1, 2, 7). Viljakus on paljudele inimestele nii olulise tähendusega, et teema käsitlemata jätmine võib mõjutada põhihaiguse raviga soostumust.

Andmed selle kohta, kui palju patsiente tegelikult soovib pärast adekvaatset nõustamist viljakuse säilitamise meetodeid kasutada, on puudulikud. Eesti kohta pole vastavat teavet kogutud. Ühes suuremas prospektiivses uuringus Itaalia seitsmes ravisutuses peaaegu 500 pahaloomulise kasvajaga viljakas eas naise hulgas leiti, et viljakuse säilitamise meetodeid oleks olnud võimalik rakendada umbes kolmveerandil juhtudest, neist kolmandik naisi ei soovinud seda, enam kui pooled soovisid külmutada munarakud ja pisut enam kui kümnendik munasarja kude (7). Paljudel juhtudel on viljakuse säilitamise meetodite kasutajate hulk olnud oluliselt väiksem, jäädes 2–50% vahele ja peegeldades nii vastavateemalise nõustamise olemasolu kui ka abi kättesaadavust (6, 7). Veelgi vähem on uuringuid selle kohta, kui palju naisi otsustab külmutatud embrüoid või munarakke hiljem kasutada.

Naistel, kellel ei ole võimalik munasarjade kontrollitud hüperstimulatsiooni läbi viia, tuleb kõne alla munasarja koe osaline eemaldamine ja külmutamine (1, 2, 6, 7). Munasarja koe külmutamise ja hilisema transplantatsiooniga on võimalik saavutada nii ovariaalse funktsiooni taastumine kui ka rasedumine. Seda tegevust peetakse praegu veel eksperimentaalseks meetodiks, alates 2004. aastast on meetodi kasutamise tulemusena sündinud maailmas umbes 130 last (6). Kogemuste lisandumisel on lootus, et tulevikus saab seda meetodit laiemalt kliinilisse praktikasse juurutada (1, 2, 6).

Teiste tulevikumeetoditena on käimas uuringud selles suunas, et tüvirakkudest õnnestuks luua viljastamiseks sobilikke gameete, otsitakse uusi molekule, mida kasutada keemiaravi ajal munasarja koe

kaitseks ning selliseid alternatiivseid keemiaravi manustamise viise, mis võimalikult vähe kahjustaksid munasarja kude (1, 2, 6).

Kas munasarja koe külmutamine ja pikemaegne säilitamine on mõistlik korraldada kohalikes viljatusravikeskustes või tuleks see tsentraliseerida?

Eespool mainitud rahvusvaheline ekspertide rühm on oma 2016. aasta suunistes sellele küsimusele vastust otsinud. Jõuti seisukohale, et koe hankimine on mõistlik korraldada kohapeal, aga edasine säilitamine ja transplantatsiooniks ettevalmistamine tuleks läbi viia vastava kogemusega suuremates keskustes (7).

Kokkuvõtteks, viljakuse säilitamise võimalusi tuleb arutada kõigi patsientidega, kelle puhul on teada, et nende haigus, geneetiline taust või haiguse ravi võib nende viljakust kahjustada. Kõige levinumate meetodite – munarakkude ja embrüote külmutamise – kasutamise võimalus ja mõttekus sõltub naise vanusest ja

ovariaalsest reservist munarakkude hankimise ajal, põhihaiguse raskusest ja prognoosist, rakendatava ravimeetodi (operatiivne, kemoteeraapia jm) mõjust viljakusele. Edu sõltub erinevate erialade arstide ja viljatusravi spetsialistide sujuvast koostööst. Samas ei saa alahinnata patsiendi psühholoogilist koormust, mis kaasneb raske diagnoosi ja (viljakust ohustava) ravi teadasaamisega. Lisaks meedikute ettevõtlikkusele on siinjuures otsustava tähtsusega patsiendi lähedastest koosneva toetava tugivõrgustiku olemasolu. Puuduvad andmed selle kohta, kui palju patsiente Eestis on viljakuse säilitamise meetodeid kasutanud või kui palju neist seda potentsiaalselt vajaks ning kas olemasolevad võimalused on patsientidele kättesaadavad (maksumus jm).

KIRJANDUS

1. Martinez F on behalf of International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017;32:1802-11.
2. Martinez F, International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017;108:407-15.
3. Adamson A, Jaal J. Fertiilsuse säilitamine noortel vähihaigetel. *Eesti Arst* 2014;93:418-22.
4. Jaal J, Kase M, Jõgi T, Tammaru M, Ojamaa K, Mägi M. Vähihaigestumus 15-44aastaste Eesti noorte hulgas ajavahemikul 1980-2009. *Eesti Arst* 2014;93:369-73.
5. Ojamaa K, Tammaru M, Kase M, Mägi M, Jõgi T, Jaal J. Rinnavähki haigestumus 15-44aastaste Eesti noorte naiste hulgas ajavahemikul 1980-2009. *Eesti Arst* 2014;93:391-3.
6. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med* 2017;377:1657-65.
7. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.
8. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod* 2017;32:1033-45.
9. Lambertini M, Dellepiane C, Viglietti G, Del Mastro L. Pharmacotherapy to protect ovarian function and fertility during cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:739-42.



Kai Haldre –
Ida-Tallinna
Keskskaigla
naistekliiniku
viljatusravi
keskus