

# Nove Europske smjernice protokola stimulacije ovulacije za očuvanje plodnosti pacijentica s onkološkim bolestima

---

Petravić, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:053753>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mia Petravić**

**Nove Europske smjernice protokola stimulacije  
ovulacije za očuvanje plodnosti pacijentica s  
onkološkim bolestima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju, ginekološku endokrinologiju i menopauzu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinke Pavičić Baldani i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

**Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu :**

ABVD – doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine

AFC – broj antralnih folikula (eng. antral follicular count)

AMH – anti-Müllerov hormon (eng. anti-Müllerian hormone)

BEACOPP – cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, bleomycin, etoposide, procarbazine, prednisone

E2 – estradiol

EBVP – epirubicin, bleomycin, vinblastine, prednisone

FSH – hormon koji stimulira folikule (eng. follicle stimulating hormone)

GnRHa – agonist hormona koji oslobađa gonadotropine (eng. Gonadotropin releasing hormone agonist)

hCG – humani korionski gonadotropin (eng. human chorionic gonadotropin)

MOPP/ABVD – MOPP/doxorubicin, bleomycin, vinblastine

MOPP – mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone

MPO – medicinski pomognuta oplodnja

OHSS – sindrom ovarijske hiperstimulacije

OS – stimulacija ovulacije (eng. ovarian stimulation)

POI – prijevremena ovarijska insuficijencija

POR – slab odgovor jajnika (eng. poor ovarian response)

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Ovarijska pričuva .....	2
3. Gonadotoksični lijekovi.....	4
3.1. Epidemiologija tumora.....	4
3.2. Karcinom dojke.....	4
3.3. Hematološki tumori .....	5
3.4. Ginekološki tumori.....	5
3.5. Ostali tumori.....	6
4. Zaštita jajnika .....	7
4.1. GnRH agonisti .....	7
4.2. Transpozicija jajnika .....	7
5. Metode očuvanja plodnosti .....	9
5.1. Općenito.....	9
5.2. Protokoli stimulacije ovulacije.....	10
5.2.1. Protokol s antagonistima GnRH.....	11
5.2.2. Protokol s agonistima GnRH .....	11
5.2.3. Random – start protocol .....	12
5.2.4. Dvostruka stimulacija .....	13
5.2.5. Inovativni stimulacijski protokoli .....	13
5.3. Krioprezervacija .....	14
5.3.1. Krioprezervacija oocite.....	15
5.3.2. Krioprezervacija embrija.....	16
5.3.3. Krioprezervacija tkiva jajnika .....	16
6. Zaključak .....	18
7. Zahvale.....	19
8. Popis literature.....	20
9. Životopis.....	27

## Sažetak

Naslov rada: Nove Europske smjernice protokola stimulacije ovulacije za očuvanje plodnosti pacijentica s onkološkim bolestima

Autor: Mia Petravić

U novije vrijeme bilježi se stalan porast neplodnosti u žena. Jedan od razloga stoji u povećanoj incidenciji zloćudnih novotvorina u reproduktivnoj dobi. Agresivno liječenje koji se primjenjuju u terapiji zloćudnih novotvorina često rezultira oštećenom reproduktivnom funkcijom. U 40% do 68% slučajeva dolazi do oštećenja funkcije jajnika, odnosno prijevremene ovarijske insuficijencije i posljedične amenoreje i neplodnosti. Stoga je važno definirati jasne smjernice očuvanja plodnost u žena koje još nisu ostvarile svoje potomstvo, kako bi se nakon izlječenja primarne bolesti mogle ostvariti reprodukciju. U ovom preglednom radu prikazan je utjecaj gonadotoksičnih lijekova, koji se primjenjuju u terapiji zloćudnih novotvorina, na reproduktivnu sposobnost i funkciju jajnika. Prikazane su mjere zaštite jajnika tijekom kemoterapije i radioterapije pomoću GnRH agonista, te metoda transpozicije jajnika izvan polja zračenja prije početka radioterapije. Najveći naglasak stavljen je na nove Europske smjernice odnosno protokole stimulacije ovulacije. Opisane su tehnike očuvanja plodnosti koje se danas smatraju standardom liječenja, krioprezervacija oocite, embrija, te tkiva jajnika.

Ključne riječi: očuvanje plodnosti, stimulacija ovulacije, zloćudne novotvorine, gonadotoksičnost

## Summary

Title: Ovarian stimulation protocols for fertility preservation in oncologic patients - new European guidelines

Author: Mia Petravić

We are facing a continuous increase in infertility in women, and one of the reasons is the increased incidence of malignant neoplasms in the reproductive age. Aggressive treatments used in the treatment of malignant neoplasms often result in impaired reproductive function. In 40% to 68% of treated cases the ovarian damage and premature ovarian failure with the consequent amenorrhea and infertility can occur. Therefore, it is important to define clear guidelines for preserving fertility in women who have not finished their reproductive function, so that after recovery from their primary disease, they can dedicate themselves to family planning. This review paper presents the influence of gonadotoxic treatments, which are applied in the treatment of malignant neoplasms, on the reproductive ability and ovarian function. The importance of ovarian protection measures during chemotherapy and radiotherapy using GnRH agonists has been shown, and ovarian transposition methods as well. The focus on the new European guidelines for ovulation stimulation, and their protocols was given. The fertility preservation techniques that are considered standard today, cryopreservation of oocytes, embryos, and ovarian tissue were described.

Key words: fertility preservation, ovarian stimulation, malignant neoplasm, gonadotoxicity

## 1. Uvod

Brojna istraživanja (1-4) pokazuju da je broj novooboljelih žena reproduktivne dobi od zloćudnih novotvorina u stalnom porastu. Suvremene metode liječenja omogućile su sve duže preživljenje oboljelih žena. Agresivni oblici liječenja koji se primjenjuju u terapiji karcinoma, često rezultiraju oštećenom reproduktivnom funkcijom. Stoga je važno bolesnice u reproduktivnoj dobi pravodobno informirati o potencijalnim negativnim učincima onkološkog liječenja na plodnost, te one prikladne dobi i prognoze bolesti koje izraze želju za očuvanjem plodnosti uputiti specijalisti reproduktivne medicine, (5,6). Poznato je, da u 40% do 68% žena nakon primjene kemoterapije dolazi do oštećenja funkcije jajnika odnosno prijevremene ovarijske insuficijencije s posljedičnom amenorejom i neplodnosti (7). Oštećenje tkiva jajnika ovisi o dobi pacijentice, o ovarijskoj pričuvi, dozi i samoj vrsti liječenja. S ciljem izbjegavanja nepovoljnih učinaka toksičnosti kemoterapije na plodnost žena reproduktivne dobi, indicirana je primjena endokrinološke terapije, točnije agonista gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRHa), poglavito kod pacijentica koje boluju od karcinoma dojke. Pacijentice koje boluju od malignih bolesti danas imaju mogućnost očuvati svoj reproduktivni potencijal metodama krioprezervacije bilo embrija, jajnih stanica ili tkiva jajnika (8).



## 2. Ovarijska pričuva

Ovarijska pričuva je pokazatelj količine i kvalitete folikula u jajnicima, koja nam omogućava procijeniti funkcionalnost jajnika u točno određenom vremenskom trenutku (9). Status ovarijske pričuve je usko povezan s odgovorom na stimulaciju ovulacije, te je izravni pokazatelj potencijala plodnosti.

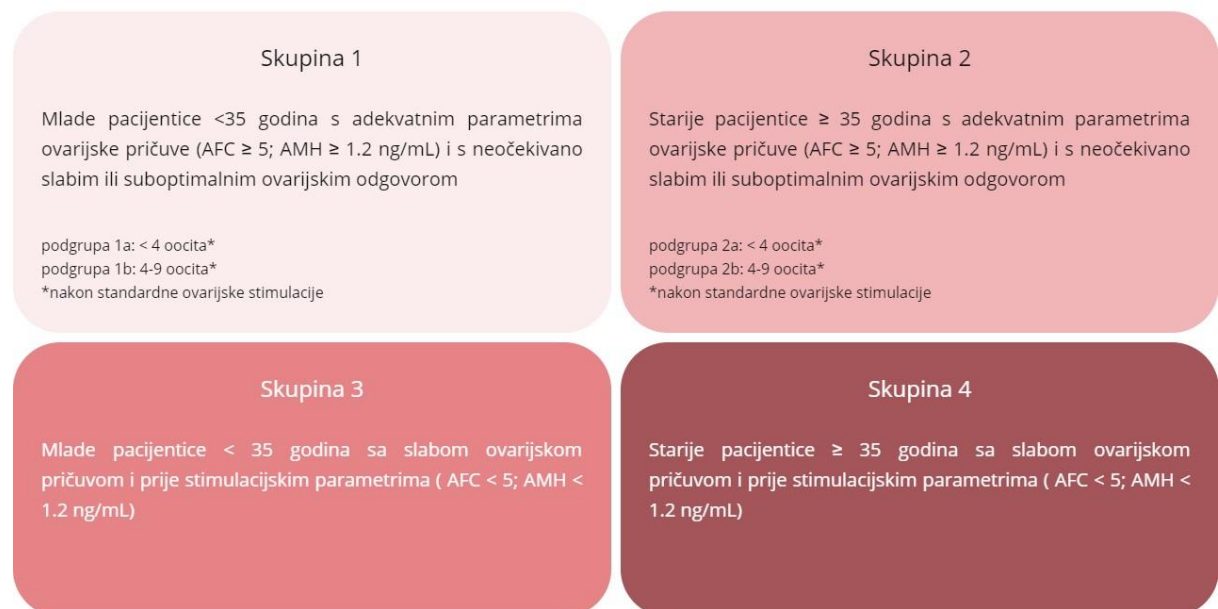
Testovi koji se provode za procjenu ovarijske pričuve uključuju broj antralnih folikula (AFC) koji se dobiva zbrajanjem folikula promjera od 2 do 10 milimetara pri ultrazvučnom pregledu, te biokemijske testove koji mjere serumski anti-Müllerov hormon (AMH), estradiol (E2) i folikulostimulirajući hormon (FSH). AMH proizvode granulosa stanice preantralnih i antralnih folikula do promjera oko 8 milimetara, te ga otpuštaju u folikularnu tekućinu i krvne žile. Folikuli veličine 5 - 8 milimetara najviše pridonose koncentraciji AMH-a u cirkulaciji, oko 60%, dok preovulatorni folikuli veći od 10 milimetara ne pokazuju ekspresiju AMH (10). Trenutno su AFC i serumske razine AMH najprecizniji pokazatelji ovarijske pričuve, uglavnom zbog male varijacije između ciklusa i jednostavnosti mjerenja (11).

Određivanje vrijednosti AMH prije i poslije onkološkog liječenja koristi se za predviđanje funkcije jajnika nakon liječenja, odnosno služi kao biomarker gonadotoksičnosti liječenja. Brojna su istraživanja pokazala da kemoterapija i radioterapija značajno utječu na funkciju jajnika, što se očituje smanjenjem AFC i AMH (12). Ovarijsku rezervu pacijentice trebalo bi utvrditi prije početka onkološkog liječenja, jer je preterapijska razina AMH važna za predviđanje ovarijske rezerve nakon terapije. Naime, oporavak funkcije jajnika češći je u žena s višom razinom AMH prije terapije. Dakle, markeri ovarijske rezerve nam služe u odabiru najbolje metode očuvanja plodnosti te u procjeni mogućnosti oporavka prirodnog fertiliteta (13).

Odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije (OS) koji se odražava brojem dobivenih oocita aspiracijom, jedan je od ključnih parametara u postupcima medicinski pomognute oplodnje (MPO), te se smatra neovisnim čimbenikom uspjeha liječenja. Trenutno se 10-15 folikula smatra optimalnim odgovorom na OS (14). Pacijenti sa slabim odgovorom jajnika (POR) predstavljaju glavni izazov za MPO, jer nakon OS-a ne reagiraju razvojem optimalnog broja folikula potrebnih što rezultira manjom šansom za začećem u postupcima MPO (15). Nakon objave istraživanja Polyzosa i Devroeya

objavljenog 2011. godine (16) u kojem je ustanovljeno postojanje 41 različite definicije POR-a, Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) definiralo je POR, uvođenjem Bolonjskih kriterija (17). Bolonjski - ESHRE kriteriji za POR definiraju AFC < 5 - 7 folikula ili AMH <0.5 – 1.1 ng/mL kao abnormalni test ovarijske pričuve. POSEIDON radna skupina je modificirala definiciju POR-a, te podijelila žene s POR-om u četiri skupine (18,19) (slika 1.) :

1. Pacijentice mlađe od 35 godina s primjerenom ovarijskom rezervom (AFC  $\geq 5$ , AMH  $\geq 1.2$  ng/mL) i s neočekivanim POR-om ili suboptimalnim odgovorom
2. Pacijentice starije od 35 godina s primjerenom ovarijskom rezervom jajnika (AFC  $\geq 5$ , AMH  $\geq 1.2$  ng/mL) i s neočekivanim POR-om ili suboptimalnim odgovorom
3. Pacijentice mlađe od 35 godina s niskim parametrima ovarijske rezerve (AFC  $\leq 5$ , AMH  $\leq 1.2$  ng/mL)
4. Pacijentice starije od 35 godina s niskim parametrima ovarijske rezerve (AFC  $\leq 5$ , AMH  $\leq 1.2$  ng/mL)



Slika 1. Poseidon skupine

### 3. Gonadotoksični lijekovi

#### 3.1. Epidemiologija tumora

Najčešći tumori kod djevojčica, u dobi od 0-14 godina su leukemije, oko 26% svih registriranih slučajeva, zatim tumori središnjeg živčanog sustava i limfomi. U mladih djevojaka u dobi od 15-24 godine oko 31% slučajeva čine karcinomi, a slijede ih limfomi, melanomi i tumori središnjeg živčanog sustava. U žena u dobi od 25-49 godina daleko je najčešći karcinom dojke s preko 40% slučajeva, a slijede ga karcinom cerviksa i melanom (21).

Posljedice liječenja kemoterapijom i radioterapijom vidljive su i kod pacijentica liječenih od raka u ranom djetinjstvu i žena koje su liječene od raka do ulaska u menopauzu.

#### 3.2. Karcinom dojke

Primjena kemoterapije kod žena koje još nisu ušle u menopauzu, a koje boluju od ranog karcinoma dojke dovodi do razvoja prijevremene ovarijske insuficijencije (POI) (22,23).

Danas se najčešće primjenjuju dva režima neoadjuvantne kemoterapije u liječenju ranog karcinoma dojke, liječenje antraciklinom i ciklofosamidom, nakon čega slijedi primjena taksana ili kombinacija ciklofosfamida i taksana (tj. režim TC) (24). Brojna istraživanja su pokazala da primjena taksana, antraciklina i ciklofosfamida dovode do iatrogene amenoreje, povećanog rizika od POI, te sniženih razina AMHa (22-25).

Kod pacijentica koje boluju od hormonski ovisnog karcinoma dojke primjenjuje se endokrino liječenje. Trenutno je moguće primijeniti tamoksifen samostalno ili u kombinaciji s GnRHa, te kombinacija GnRHa i inhibitora aromataze. Pokazalo se da primjena tamoksifena može dovesti do povećanog rizika od amenoreje, no ne će dovesti do smanjene ovarijske rezerve (22). Van Hellemond i sur. (26) navode da se funkcija jajnika može oporaviti primjenom inhibitora aromataze kod žena

mlađih od 45 godina koje su razvile iatrogenu amenoreju, ali s mogućim negativnim posljedicama na učinkovitost samoga liječenja.

### 3.3. Hematološki tumori

Režimi kemoterapije u liječenju Hodgkinovog limfoma mogu uključivati alkalirajuća sredstva (MOPP, MOPP/ABVD, BEACOPP) ili ne (ABVD, EBVP). U brojnim istraživanjima (27-30) pokazalo se da alkalirajuća sredstva mogu negativno utjecati na plodnost, dok je utjecaj ne alkalirajućih sredstva na plodnost puno manji. Van der Kaaij i sur. (27) su u rezultatima svoga istraživanja prikazali da je rizik od razvoja POI kod žena, koje su primale alkalirajuća sredstva 60%, dok je kod žena, koje su primale u sklopu svoje terapije ne alkalirajuća sredstva, rizik svega 3%. Također se pokazalo, da je uspostava normalnih menstruacijskih ciklusa, unutar 12 mjeseci od liječenja veća od 90 % kod liječenih od ne alkalirajućih sredstva.(28).

Pacijentice koje boluju od hematoloških tumora, a liječene su transplantacijom matičnih stanica, zahtijevaju režim kemoterapije koji uključuje visoke doze alkalirajućih sredstava s/bez radioterapije. Kod takvog načina liječenja žene najčešće razviju trajnu POI, te neplodnost čak i ako nisu bile na radioterapiji cijeloga tijela (31).

### 3.4. Ginekološki tumori

Liječenje ginekoloških tumora često zahtjeva primjenu kirurških zahvata, poput histerektomije i bilateralne salpingektomije, što direktno utječe na reproduktivnu sposobnost žene. Također, kod ginekoloških tumora često je potrebno zračenje zdjelice koje još dodatno pridonosi negativnom učinku na reproduktivnu sposobnost.

Oocite su vrlo osjetljive na ionizirajuće zračenje, stoga je radioterapija abdomena i zdjelice povezana sa značajnim rizikom gonadotoksičnosti (32). Dob pacijentice u vrijeme provođenja radioterapije, kumulativna doza, te broj, veličina frakcija i veličina polja zračenja su najvažniji predisponirajući čimbenici (32).

Najčešće primjenjivani režim kemoterapije za liječenje karcinoma jajnika i raka vrata maternice uključuje kombinaciju karboplatina ili cisplatina s taksanom. No,

trenutno ne postoje pouzdani podaci da li je ta kombinacija terapije povezana s gonadotoksičnošću (32).

Chan i Wang (32) su zaključili da režimi kemoterapije koji se danas koriste za liječenje mladih žena s ginekološkim karcinomima imaju mali rizik od razvoja gonadotoksičnosti, a da taj rizik ponajviše ovisi o samoj vrsti kemoterapijskoga sredstva, dozi, duljini izloženosti, te o dobi pacijentice u vrijeme liječenja.

### 3.5. Ostali tumori

Osteosarkom i Ewingov sarkom su karcinomi koji se najčešće javljaju u dječjoj i adolescentnoj dobi. Stopa amenoreje kod pacijentica koje su liječene kemoterapijom na osnovi antraciklina i ciklofosfamida s ili bez radioterapije kreću se između 3% i 25%. Predisponirajući čimbenici za razvoj trajne amenoreje su starija dob, te primjena kemoterapije i radioterapije u visokim dozama (33).

Također, karcinom debelog crijeva kojeg u današnje vrijeme sve češće susrećemo kod mladih žena, predstavlja problem za njihovu daljnju reproduktivnu sposobnost. Flouopiramidi se smatraju zlatnim standardom u liječenju kolorektalnog karcinoma. Poznato je da oni sami po sebi imaju vrlo mali rizik od gonadotoksičnosti, no kombinirana terapija s oxaliplatinom povećava taj rizik. Neoadjuvantna radioterapija kao važan dio liječenja rektalnog karcinoma može dovesti do razvoja POI, te neplodnosti (34).

Liječenje karcinoma štitnjače se u pravilu sastoji od totalne ili subtotalne tiroidektomije, nakon koje slijedi terapija radioaktivnim jodom. U sustavnom preglednom članku Clement i sur. (35) su zaključili da se razina FSH i menstrualni ciklusi u svih žena koje su liječene ovom vrstom terapije oporave unutar godinu dana od provođenja terapije, dok razina AMH može značajno pasti (36).

## 4. Zaštita jajnika

### 4.1. GnRH agonisti

Postoji veliki rizik da žene reproduktivne dobi koje zbog svoje onkološke bolesti moraju primiti kemoterapiju, razviju iatrogeno POI i neplodnost koje mogu dovesti do kratkoročnih ili dugoročnih negativnih posljedica na njihovu kvalitetu života i blagostanje. Postoje brojne studije u kojima se primjena GnRH agonista smatra strategijom zaštite jajnika kako bi se smanjio rizik od razvoja iatrogene POI (37). Iako se ne zna točan mehanizam djelovanja GnRH agonista, oni su danas u širokoj kliničkoj uporabi. Nekoliko randomiziranih istraživanja su dokazala da su GnRH agonisti vrlo korisni i sigurni, a pogotovo za žene koje boluju od karcinoma dojke. U POEMS/SWOG S0230 studiji; jedinoj studiji koja je opisala uspješne trudnoće nakon završene kemoterapije s unaprijed planiranim krajnjim ishodom, pokazalo se da je kumulativna incidencija trudnoća bila značajno veća kod žena koje su uz kemoterapiju primale i GnRH agoniste za razliku od onih žena koje su primale samo kemoterapiju (95% CI 1,07-5,11) (38). No, treba naglasiti da GnRH agonisti ne bi trebali zamijeniti krioprezervaciju oocita ili embrija kao metodu očuvanja plodnosti. Zaštita jajnika, pomoću GnRH agonista, bi se trebala koristiti kao dodatak krioprezervaciji jajnih stanica ili embrija, ili kao zasebna metoda očuvanja plodnosti ako krioprezervacija nije moguća. Za ostale tumore ne postoje čvrsti dokazi da su GnRH agonisti učinkoviti u očuvanju plodnosti, stoga se oni rutinski ne daju tim pacijenticama kao moguća opcija očuvanja funkcije jajnika (39).

### 4.2. Transpozicija jajnika

Radioterapija je indicirana u pacijentica koje boluju od karcinoma u području zdjelice, kao što su karcinom cerviksa, endometrija, rektuma, mokraćnog mjehura ili sarkoma i limfoma u području zdjelice. Jajnici su izrazito radiosenzibilan organ, a granična doza za zatajenje jajnika izazvanog zračenjem ovisi o dobi pacijentice (38). Wallace i sur. (39) su pomoću

matematičkih modela procijenili da je veličina pojedinačne doze zračenja, koja može inducirati zatajenje jajnika, obrnuto proporcionalno povezana s dobi pacijentice. Kako bi zaštitili jajnike od izravnog negativnog utjecaja zračenja, potrebno je prije početka radioterapije napraviti operacijski zahvat transpozicije jajnika. Ovisno o planiranome polju zračenja, danas postoje dvije kirurške tehnike transpozicije jajnika, lateralna i medijalna transpozicija. U novije vrijeme sve su popularnije manje invazivne metode poput laparoskopije i asistirane laparoskopije (39). Najnoviji podaci pokazuju da učinkovitost transpozicije jajnika u svrhu zaštite funkcije jajnika ovisi o pacijentičnim karakteristikama. Kod žena starije reproduktivne dobi i kod onih koje imaju smanjenu ovarijsku pričuvu korist od transpozicije jajnika može biti mala, te obrnuto proporcionalna riziku. Također, kod žena u kojih imamo veliki rizik od metastaziranja primarnog tumora u jajnike, nije preporučeno raditi transpoziciju jajnika (39).

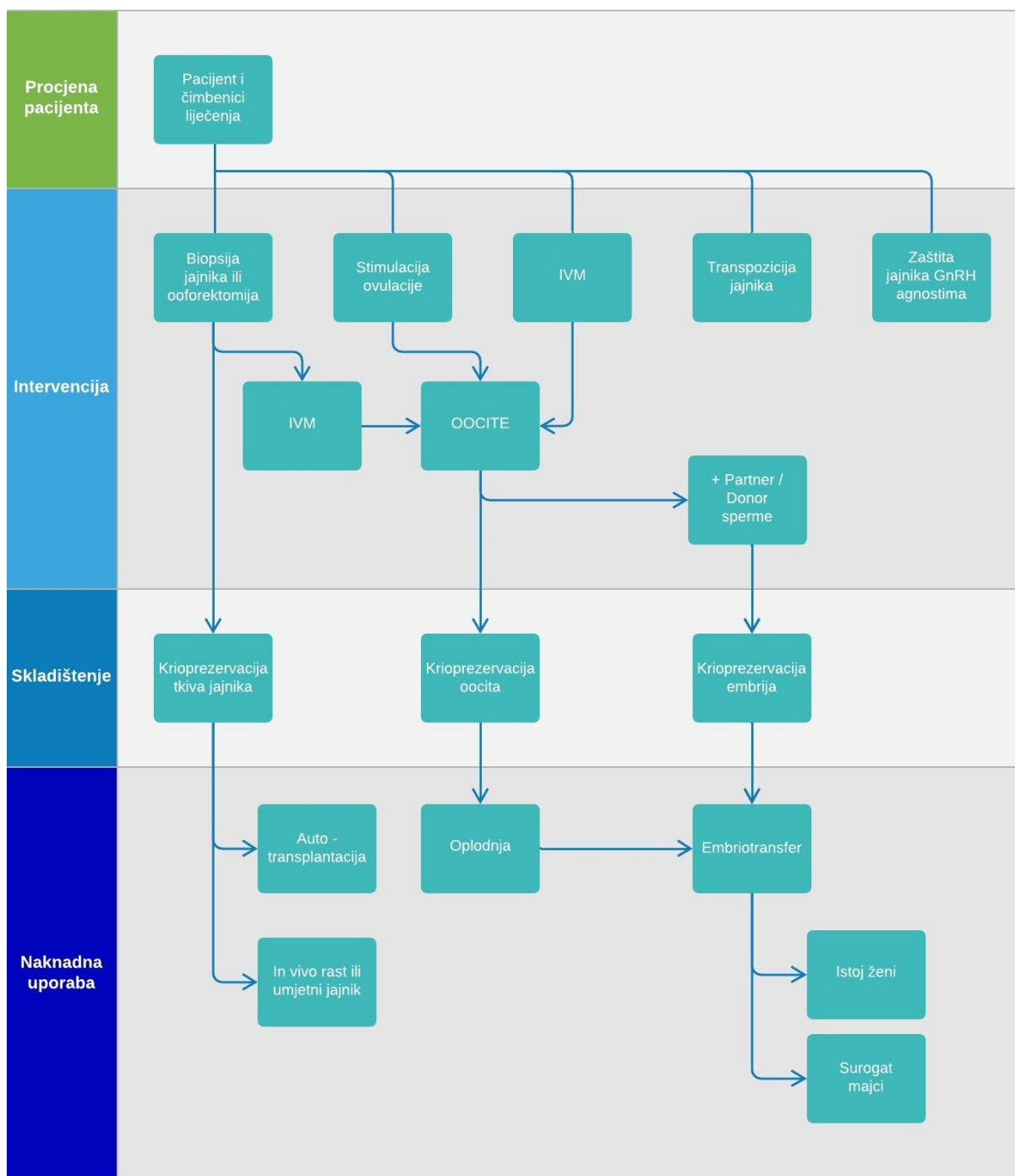
## 5. Metode očuvanja plodnosti

### 5.1. Općenito

Postoji nekoliko različitih metoda očuvanja plodnosti. Razlikujemo one kojima prethodi stimulacija ovulacije poput krioprezervacije jajnih stanica, embrija ili one kojima prethode invazivni zahvati, poput krioprezervacije tkiva jajnika. Također, plodnost je moguće očuvati zaštitom jajnika, bilo njihovom transpozicijom ili primjenom GnRH agonista. Krioprezervacija oocita su metode očuvanja plodnosti koje se smatraju standardnim opcijama za pacijentice nakon puberteta, a kojima prijeti gubitak funkcije jajnika zbog gonadotoksične terapije. Kod krioprezervacije embrija, embrij je zajedničko vlasništvo pacijentice i muškog partnera. Krioprezervacija tkiva jajnika je važna metoda očuvanja plodnosti kada nemamo dovoljno vremena za stimulaciju jajnika. Također, ona se često koristi kao metoda u predpubertetskom razdoblju djevojčica (40).

Moguće metode očuvanja plodnosti prikazane su u shematskom prikazu, prema radu Andersona i sur. (41).





Slika 2. Shematski prikaz metoda očuvanja plodnosti kod žena (prema ref. 41)

## 5.2. Protokoli stimulacije ovulacije

Krioprezervacija oocita i embrija su dvije dobro uspostavljene metode za očuvanje plodnosti koje su u širokoj kliničkoj uporabi, te obje zahtijevaju postupak stimulacije ovulacije prije provođenja same metode.

Stimulacija ovulacije u svrhu očuvanja plodnosti je uglavnom hitna procedura, no podaci istraživanja pokazuju da je učinkovita i sigurna. Sakupljanje dovoljnog broja oocita za krioprezervaciju je često veoma izazovno zbog ograničenog vremena. Prilikom postupka stimulacije ovulacije potrebno je voditi računa o mogućim komplikacijama poput ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma i potencijalno povećanog rizika povezanog s utjecajem očuvanja plodnosti na osnovnu malignu bolest (40).

#### 5.2.1. Protokol s antagonistima GnRH

Antagonisti GnRH se kompetitivno vežu za receptore GnRH u hipofizi i sprječavaju endogeni GnRH da stimulira gonadotropne stanice. GnRH antagonisti imaju neke prednosti u odnosu na agoniste. Primjenom antagonista izbjegava se *flare-up* učinak, odnosno ne dolazi do inicijalno povećane sekrecije gonadotropina iz hipofize, nemaju hipoestrogenske nuspojave i dugi period *down* regulacije (42). U klasičnom protokolu s GnRH antagonistima, egzogeni FSH počinje se primjenjivati drugi ili treći dan ciklusa, a antagonist kada dominantni folikul naraste do veličine 12-14 milimetara, otprilike šesti dan od početka stimulacije. Time se skraćuje vrijeme od početka stimulacije do aspiracije oocita na 14 dana (43). Zbog kraćeg trajanja i manjeg rizika za OHSS, protokolu s antagonistima daje se prednost pred agonistima.

#### 5.2.2. Protokol s agonistima GnRH

GnRH agonisti su sintetski lijekovi koji se vežu za GnRH receptore, te uzrokuju snažan početni rast sekrecije gonadotropina iz hipofize, *flare-up* učinak. Međutim, s vremenom taj produženi učinak agonista na GnRH receptore dovodi do smanjene funkcije hipofize i prestanka izlučivanja gonadotropina, odnosno do *down* regulacije. Taj je učinak reverzibilan i prestaje nakon primjene agonista. Glavna uloga lijekova koji spadaju u ovu skupinu je blokada pozitivne povratne sprege estradiola na hipofizu čime se sprječava prijevremeni porast endogenog LH i omogućava gonadotropinima da stimuliraju ovulaciju i da se razvije veliki i zreli folikuli. Agonisti koji se najviše

koriste su leuprolid acetat, buserelin acetat i triptorelin (44.) Postoje dugi, kratki i ultrakratki protokol s agonistima GnRH. U dugom protokolu, koji se ujedno najčešće primjenjuje 21. dan prethodnog ciklusa se daje triptorelin u dozi od 0.1mg. Oko 2. dana ciklusa daje se egzogeni FSH, odnosno kada je razina E2 u serumu niža od 40 pg/L i UZV-om nema vidljivih folikula većih od 10mm. hCG se daje u dozi od 5000-10000 kada endometrij bude debljine od 8 do 9 mm, t e kada imamo tri folikula veličine 17-18mm. Aspiracija oocita se vrši 34-36 sati kasnije (45). U kratkom protokolu primjena agonista GnRH i gonadotropina počinje 1. dan ciklusa do primjene hCG-a koji se daje po istim kriterijima kao kod dugog protokola. Kod ultrakratkog protokola nakon 3-4 dana prestaje primjena agonista ili se smanjuje na 50% doze (46).

Prema smjernicama Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju ako se koriste GnRH agonisti preporučuje se dugi GnRH protokol naspram kratkog ili ultrakratkog protokola. Dugi protokol se pokazao učinkovitim u sprječavanju LH skoka, dovodi do povećanog broja dobivenih oocita, smanjenog otkazivanja ciklusa i veće stope trudnoća. Kratki protokol se pojavio kao modifikacija klasičnog dugog protokola s ciljem poboljšanja ishoda ciklusa kod žena sa slabim odgovorom jajnika. No, trenutno dostupni podaci ne pokazuju da je taj cilj postignut (40).

### 5.2.3. Random – start protocol

Random start protokol se temelji na spoznaji o kontinuiranom rastu kohorti antralnih folikula tijekom cijelog ciklusa i nevažnosti stanja endometrija u tom trenutku za žene pri očuvanju plodnosti. Stoga, omogućava započinjanje stimulacije neovisno o danu menstruacijskog ciklusa (43). U random start protokolu primjenjuju se gonadotropini i antagonisti GnRH, ovisno nalazi li se žena u kasnoj folikularnoj ili lutealnoj fazi, te postoji li dominantni folikul (47). S obzirom na to da je ponekad nužno što prije započeti onkološko liječenje, jer odgađanjem terapije možemo ugroziti život pacijentice, random start protokol se čini kao prihvatljiva opcija u takvim slučajevima (40)

#### 5.2.4. Dvostruka stimulacija

Dvostruka stimulacija, koja se naziva još i „Shanghai protokolom“ smatra se eksperimentalnim protokolom koji se koristi u žena koje imaju slab odgovor jajnika ili u hitnim slučajevima. Ona uključuje dva stimulacijska protokola unutar istog menstrualnog ciklusa: prvi započinje u folikularnoj fazi, a drugi slijedi odmah nakon aspiracije oocita, u lutealnoj fazi istog ciklusa. Na taj je način moguće u razmaku od približno dva tjedna prikupiti oocite za krioprezervaciju. Time se više oocita opravi u kraćem vremenskom razdoblju. Trenutni podaci o dvostrukoj stimulaciji pokazuju da je ona izvediva i da se njome može prikupiti dovoljno kvalitetnih oocita za MPO. Najnovije smjernice za stimulaciju ovulacije sugeriraju da se dvostruka stimulacija može razmotriti u hitnim slučajevima kod žena sa slabim odgovorom jajnika (48).

#### 5.2.5. Inovativni stimulacijski protokoli

Specifični protokoli za tumore ovisne o estrogenima osmišljeni su zbog 10 do 20 puta veće razine estrogena tijekom stimulacije ovulacije u odnosu na fiziološke razine. Naime, visoke razine estrogena mogle bi ubrzati tumorski rast u žena s tumorima osjetljivima na estrogen, poput karcinoma dojke ili endometrija (42). Istodobna primjena inhibitora aromataze ili selektivnih modulatora estrogenskih receptora s lijekovima za stimulaciju ovulacije često se koristi u takvim slučajevima. Najčešće se koriste tamoksifen, kao predstavnik selektivnih modulatora estrogenskih receptora i letrozol kao inhibitor aromataze, CYP450 enzima koji pretvara androgene u estrogene.

Oktay i sur. usporedili su protokole COS u kojima se koristi tamoksifen sam, tamoksifen uz FSH i letrozol uz FSH. Rezultati studije pokazali su da su protokoli letrozol-FSH i tamoksifen-FSH uspješniji glede broja sakupljenih oocita i embrija u odnosu na protokol samo s tamoksifenom. Također su utvrdili da su razine estrogena najniže u protokolu s letrozolom (49). U žena s rakom dojke protokoli s letrozolom ne utječu na rekurentnost bolesti i preživljenje (50). Također, stope trudnoća jednake su kao kod žena u IVF postupcima zbog nemalignih razloga i nema povećanog rizika kromosomskih aberacija i

kongenitalnih malformacija (51). Zanimljivo, u konačnoj indukciji ovulacije u žena s rakom dojke na letrozol-FSH protokolu, GnRHa su kao trigeri pokazali veće dobrobiti u odnosu na hCG. GnRHa dovode do većeg broja zrelih oocita i embrija, smanjuju razine estrogena nakon primjene trigeri i smanjuju rizik od ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS), stoga im se daje prednost (52).

### 5.3. Krioprezervacija

Krioprezervacija je proces zamrzavanja i pohrane živih stanica (oocita, spermija, embrija i tkiva) na vrlo niskim temperaturama kako bi im se zaustavila biološka aktivnost i sačuvala sposobnost za život za buduću upotrebu. S obzirom da niske temperature nisu fiziološko stanje za ljudske stanice, vjerojatno zbog visokog udjela vode u stanici, postoji mogućnost da smrzavanjem dolazi do kristalizacije vode koja može biti povezana s ozbiljnim ireverzibilnim oštećenjima. Oocite u fazi metafaze II su posebno osjetljive na krioprezervaciju, vjerojatno zbog njihove veličine, malog omjera površine i volumena, te relativno visokog sadržaja vode i prisutnosti diobenog vretena. Budući da ljudske stanice nemaju učinkovite unutarnje obrambene mehanizme kojima bi spriječili oštećenja nastala hlađenjem, važno je prilikom procesa krioprezervacije pružiti odgovarajuću vanjsku potporu, u smislu krioprotektanata. Također je važno paziti na odgovarajuću brzinu hlađenja i zagrijavanja, te na prikladno dugotrajno skladištenje. Tijekom godina, znanstvenici su predlagali različite strategije krioprezervacije nastojeći osmisliti protokol koji bi osigurao opstanak stanice, a istovremeno održao sve fiziološke funkcije. Međutim, usprkos prvobitnom uspjehu u osamdesetim godinama sa smrzavanjem oocita, tek nedavno su postignuta značajna poboljšanja u tehnici krioprezervacije, zahvaljujući uvođenju metode vitrifikacije (55).

### 5.3.1. Krioprezervacija oocite

Američko društvo za reproduktivnu medicinu je 2013. godine publiciralo međunarodni konsenzus kojim se krioprezervacija oocita priznaje kao klinički utvrđena metoda za očuvanje plodnosti (55). Cobo i sur.( 56) su u velikoj retrospektivnoj multicentričnoj studiji izvijestili o ishodu liječenja 1073 žena koje su bile podvrgnute krioprezervaciji oocita zbog onkološke bolesti te 5289 zdravih žena kod kojih je krioprezervaciju oocita učinjena zbog vlastitog očuvanja plodnosti. Utvrđeno je da i dob i indikacije za krioprezervaciju imaju izrazit utjecaj na kumulativnu stopu živorođene djece. Osamdeset žena koje su bolovale od neke onkološke bolesti i 646 iz druge skupine je zanjelo, što je rezultiralo kumulativnom stopom živorođene djece od 41,1% u prvoj skupini, odnosno 68,8 % u drugoj skupini. . U toj je studiji zaključeno da dob iznad 36 godina negativno utječe na mogućnost začeća. Šansa zanošenja razlikuje se ovisno o indikaciji za krioprezervaciju. Pokazalo se da oocite žene koje su bolovale od onkološke bolesti kraće prežive, isto tako imaju manje dobivenih i prenesenih embrija, te niži kumulativnu stopu živorođene djece u odnosu na žene čija je neplodnost povezana s dobi.

Studije pokazuju da su za očuvanje plodnosti kod pacijentica koje boluju od karcinoma potrebna otprilike dva tjedna kako bi se pribavile potrebne oocite, što je u većini slučajeva prihvatljiv vremenski raspon između dijagnoze i početka onkološke terapije (53,56).

Specifični rizici stimulacije ovulacije radi očuvanja plodnosti u žena s karcinomom mogu biti povezane s promijenjenim endokrinim okruženjem, povećanim rizikom od tromboze, te u svim slučajevima treba uzeti u obzir krvarenje i infekciju. Kod žena s estrogen osjetljivim karcinomom, potencijalno štetna visoka razina estradiola tijekom stimulacije ovulacije se može smanjiti dodavanjem inhibitora aromataze uz stimulaciju gonadotropinom. Kod pacijentica koje u krvnoj slici imaju nizak broj trombocita ili limfopeniju postoji veći rizik od krvarenja i/ili infekcije nakon transvaginalnih aspiracije jajnih stanica punkcijskom iglom (57).

### 5.3.2. Krioprezervacija embrija

Krioprezervacija embrija je nekada bila jedina moguća metoda očuvanja plodnosti. Godine 2013. godine prepoznata je prednost krioprezervacije oocite, te se od tada smatra dominantnim pristupom u očuvanju plodnosti odrasle žene. Glavni razlog tome je da embrij sadrži genetski materijal majke i oca, te iz tog razloga ako žena prekine vezu s partnerom ne će biti u mogućnosti iskoristiti zamrznute embrije. Stoga je važno prije odabira metode očuvanja plodnosti ženi i njezinome partneru ukazati na moguće etičke i pravne posljedice. Postoji mogućnost krioprezervacije samo jajnih stanica ili kombinacija krioprezervacije oocita i embrija (58).

Trenutačni međunarodni konsenzus preporučuje da se krioprezervacija embrija napravi prije nego li se započne s gonadotoksičnim tretmanima.

Mogući rizici povezani s krioprezervacijom embrija su povezani sa stimulacijom ovulacije i prikupljanjem oocita, stoga su rizici slični onima u krioprezervaciji oocita (40).

### 5.3.3. Krioprezervacija tkiva jajnika

Krioprezervaciju tkiva jajnika možemo ponuditi mladim ženama, kojima prijeti POI, kao alternativnu metodu očuvanja plodnosti. U mnogim državama se krioprezervacija tkiva jajnika smatra eksperimentalnom metodom, te se zakoni i propisi razlikuju od države do države. Nedavno je Američko društvo za reproduktivnu medicinu predložilo da se kod određenih pacijentica ona može smatrati prikladnom metodom (59).

Velika prednost ove metode je ta što je izvediva u kratkom vremenskom roku i kod onih koji još nisu ušli u pubertet i kod onih koji jesu, te ne zahtjeva prethodno liječenje lijekovima.

Sama procedura je vrlo zahtjevnja i zahtjeva visoko osiguranje kontrole kvalitete, uključujući specifičnu laboratorijsku obuku i odgovarajuće medicinsko okruženje, što zahtjeva suradnju multidisciplinarnog tima (60).

Trenutno postoji samo jedna moguća opcija za obnavljanje plodnosti pomoću kriokonzerviranog tkiva jajnika, to je transplantacija tkiva jajnika. Nakon transplantacije, pacijentice mogu pokušati začeti prirodnim putem ili se mogu primijeniti standardni postupci medicinski potpomognute oplodnje (61).

Moguće je konzervirati cijeli jedan jajnik ili samo koru jajnika u bilo kojem trenutku menstrualnog ciklusa. Danas je najčešće korišten pristup prikupljanju tkiva laparoskopija (60). Transplantacija tkiva jajnika se može izvesti na heterotopičnoj ili ortotopičnoj strani. Danas se najčešće izvodi ortotopična transplantacija u preostali jajnik, široki ligament ili peritonealni džep (61). Heterotopična transplantacija, na prednjem trbušnom zidu ili subkutano na nadlaktici manje je invazivni pristup kojim se može očuvati endokrina uloga jajnika. No, za sada je zabilježena samo jedna uspješna trudnoća s transplantiranim jajnikom na prednjem trbušnom zidu (62).

Prema preporukama krioprezervacija tkiva jajnika bi trebala biti ponuđena pacijenticama s niskom ovarijskom rezervom ( $AMH < 0.5 \text{ ng/ml}$  i  $AFC < 5$ ). Trenutni dokazi ukazuju da je učinkovitost krioprezervacije tkiva jajnika upitna nakon 36 godine života (40).



## 6. Zaključak

Očuvanje plodnosti u žena koje boluju od malignih bolesti je važna grana medicine koja ženama koje nisu ostvarile svoje potomstvo pruža priliku za održavanje reproduktivnog zdravlja i rađanje djece nakon onkološkog liječenja. Radi ostvarenja primjerene kvalitete života u djece i žena koje izliječe malignu bolest, nužno je na vrijeme, a to znači čim prije nakon postavljene dijagnoze maligne bolesti, sa ženama reproduktivne dobi i djevojčicama zajedno s njihovim roditeljima ili skrbnicima raspraviti o utjecaju onkološke terapije na plodnost, te zainteresirane kandidate uputiti specijalistima reproduktivne medicine. U odraslih žena najčešće korištene metode su krioprezervacija oocita i embrija, od kojih obje za uspjeh zahtijevaju prethodnu kontroliranu stimulaciju jajnika. Kontrolirana stimulacija jajnika problematična je u mnogih žena s malignomima jer zahtijeva određeno vrijeme za provođenje, što odgađa početak onkološke terapije, a rizična je u žena s hormonski osjetljivim tumorima te je stoga potrebno individualizirati protokole. Prilikom odabira metode očuvanja plodnosti potrebno je upozoriti ženu i njezinog partnera, u slučaju postojanja istog, i da krioprezervirani embriji pripadaju njima kao paru, dok oocite pripadaju samo ženi. U djevojčica koje još nisu ušle u pubertet ne može se provoditi stimulacija jajnika pa je njima jedina dostupna metoda krioprezervacija tkiva jajnika s autotransplantacijom. Dosadašnjim spoznajama i daljnjim napretkom medicine bit će moguće očuvati plodnost još većem broju žena i omogućiti im da bez obzira na njihovu primarnu onkološku bolest ostvare svoje potomstvo.

## 7. Zahvale

Veliko hvala mojoj mentorici, prof.dr.sc. Dinki Pavičić Baldani na usmjeravanju i pomoći pri pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se svim prijateljima koji su bili uz mene u svim teškim trenucima tokom studija i što su slavili sa mnom sve moje uspjehe.

Posebno hvala Rukljaču i Matku na tehničkoj podršci pri pisanju ovog rada.

Najviše hvala mojoj obitelji, jer bez njih sigurno ne bih bila tu gdje jesam.

## 8. Popis literature

1. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Wild CP, Espina C, Bauld L, Bonanni B, Brenner H, Brown K i sur. Cancer Prevention Europe. *Mol Oncol.* 2019;13(3):528-534.
3. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):180-190.
4. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD i sur. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-296.
5. Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF, Orešković S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:13-8.
6. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al ESO-ESMO 3rd International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY3). *Breast.* 2017;35:203–17.
7. Kasum, M. Breast cancer treatment and later fertility. *Gynaecologia et perinatologia,* 2008;14(4):161-165.
8. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K i sur. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2917-2931.
9. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Mullerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:125.
10. Jeppesen J V., Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, i sur. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* 2013;19(8):519–27.
11. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, i sur. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20: 370-385.

12. Anderson RA, Su HI. The Clinical Value and Interpretation of Anti-Müllerian Hormone in Women With Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 ;11:574263.
13. Pukey L. Očuvanje plodnosti u žena. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2019.
14. Sunkara S.K., Rittenberg V., Raine-Fenning N., Bhattacharya S., Zamora J., Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: An analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011;26:1768–1774.
15. Abu-Musa A, Haahr T, Humaidan P. Novel Physiology and Definition of Poor Ovarian Response; Clinical Recommendations. *Int J Mol Sci*. 2020 ;21(6):2110.
16. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel. *Fertil Steril* 2011; 96: 1058–1061.
17. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC i sur. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14:2633494120941480
18. Ferraretti A, La Marca A, Fauser B, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1616-24.
19. Alviggi C, Andersen C, Buehler K, Conforti A i sur. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* 2016;105(6):1452-3.
20. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):673-693
21. Cancer Research UK. The Five Most Commonly Diagnosed Cancers in Females, Numbers of New Cases, by Age, UK, 2015-2017. 2020 March 10. Dostupno na : <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading-Two>
22. Zhao J, Liu J, Chen K, Li S, Wang Y, Yang Y, Deng H i sur. What lies behind chemotherapy induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145: 113-128.

23. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and longterm gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006;21: 2583-2592.
24. Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, Ribeiro Rama AC. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31: 2737-2749.
25. Lambertini M, Olympios N, Lequesne J, Calbrix C, Fontanilles M, Loeb A, Leheurteur M i sur. Impact of Taxanes, Endocrine Therapy, and Deleterious Germline BRCA Mutations on Antimullerian Hormone Levels in Early Breast Cancer Patients Treated With Anthracycline- and Cyclophosphamide-Based Chemotherapy. *Front Oncol* 2019c;9: 575.
26. van Hellemond IEG, Vriens IJH, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, Seynaeve CM, van der Sangen MJC i sur. Ovarian Function Recovery During Anastrozole in Breast Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Ovarian Function Failure. *J Natl Cancer Inst* 2017;109-111.
27. van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, Allgeier A i sur. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012;30: 291-299.
28. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, Wessels C i sur. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31: 231-239.
29. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and longterm gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006;21: 2583-2592.
30. Meissner J, Tichy D, Katzke V, Kuhn T, Dietrich S, Schmitt T, Ziepert M, Kuhnt E, Rixecker T, Zorn M et al. Longterm ovarian function in women treated with CHOP or CHOP plus etoposide for aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26: 1771-1776.
31. Akhtar S, Youssef I, Soudy H, Elhassan TA, Rauf SM, Maghfoor I. Prevalence of menstrual cycles and outcome of 50 pregnancies after high-dose chemotherapy

- and auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients younger than 40 years. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1551-1556.
32. Chan JL, Wang ET. Oncofertility for women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2017;144: 631-636.
  33. Longhi A, Ferrari S, Tamburini A, Luksch R, Fagioli F, Bacci G, Ferrari C. Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients: the Italian Sarcoma Group Experience (1983-2006). *Cancer* 2012;118: 5050-5059.
  34. Spanos CP, Mamopoulos A, Tsapas A, Syrakos T, Kiskinis D. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008;23: 735-743.
  35. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, Links TP, van den Heuvel-Eibrink MM, Nieveen van Dijkum EJ, van Rijn RR i sur. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma--a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015;41:925-934.
  36. Giusti M, Mittica M, Comite P, Campana C, Gay S, Mussap M. Anti-Mullerian hormone in pre-menopausal females after ablative radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Endocrine* 2018;60: 516-523.
  37. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Moseley A, Porter DJ i sur. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. *J Natl Cancer Inst* 2019;111: 210-213.
  38. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM i sur. ESHRE guideline: Female Fertility Preservation. *Hum Reprod Open*. 2020; 85-87.
  39. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62: 738-744.
  40. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, i sur. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020: and [www.eshre.eu/guidelines](http://www.eshre.eu/guidelines).
  41. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WH. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3: 556-567.

42. Al-inany H, Youssef M, Ayeleke R, Brown J, Lam W, Broekmans F. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):1–3.
43. Bénard J, Duros S, El Hachem H, Sonigo C, Sifer C, Grynberg M. Freezing oocytes or embryos after controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients: The state of the art. *Futur Oncol*. 2016;12(14):1731–41.
44. Fritz MA, Speroff L. Assisted reproductive technologies. U:Fritz MA, Speroff L.: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011: 1331-1382.
45. Youseff MAFM, Van der Veen f, Al Inany HG. Gonadotropin releasing agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles (reviw). *Cochrane Database Sysemic Review* 2011; CD008046.
46. Marci R, Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Soave I, Marra E, Lisi F, Moscarini M, Caserta D. GnRH antagonists in assisted reproductive techniques: a review on the Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;(7):853-73.
47. Duncan FE, Feinberg E, Brannigan RE, Edmonds M, Ataman L, Woodruff TK. Fertility Preservation. In: Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition. Eighth Ed. Elsevier; 2018. p. 857–86.
48. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, Fiorini F i sur. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9: 317.
49. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: A prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4347–53.
50. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1364–71.
51. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2424–9.

52. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010;20(6):783–8.
53. Rodriguez-Wallberg KA, Marklund A, Lundberg F, Wikander I, Milenkovic M, Anastacio A, Sergouniotis F i sur. A prospective study of women and girls undergoing fertility preservation due to oncologic and non-oncologic indications in Sweden-Trends in patients' choices and benefit of the chosen methods after long-term follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98: 604-615.
54. Iussig B, Maggiulli R, Fabozzi G, Bertelle S, Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi FM i sur. A brief history of oocyte cryopreservation: Arguments and facts. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):550-558.
55. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100: 1214-1223.
56. Cobo A, Garcia-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohi J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33: 2222-2231.
57. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31: 2500-2510.
58. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, i sur. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31: 926-937.
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112: 1022-1033.
60. Andersen CY, Bollerup AC, Kristensen SG. Defining quality assurance and quality control measures in connection with ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a call to action. *Hum Reprod* 2018;33:1201-1204.
61. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35(4):561–70.



62. Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G, Jobling T. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod* 2013;28: 2996-2999.

## 9. Životopis

Rođena sam 10.01.1996. u Zagrebu. Gimnazijsko obrazovanje završila sam u V. gimnaziji u Zagrebu. Prvo polugodište trećeg razreda bila sam na učeničkoj razmjeni u Berryvilleu, u Arkansasu (SAD). Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Autor sam sažetka „The prevalence of latent tuberculosis in inflammatory bowel disease patients on immunomodulators“ prezentiranog na kongresu „1st European Conference of Young Gastroenterologists“ održanog 2019. u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom. U slobodno vrijeme volim planinariti, kuhati i družiti se s prijateljima.