

Gyermek- és felnőttkorú daganatos férfiak nemzőképességének megőrzése

Vesztergom Dóra dr.^{*1, 3, 6} ■ Takács Tamás dr.^{*6}
 Bíró Krisztina dr.⁴ ■ Polgár Csaba dr.^{4, 7} ■ Krádi Anna¹
 Varga Szilvia dr.⁵ ■ Novák Zoltán dr.^{2, 3} ■ Kopa Zsolt dr.⁸

¹Országos Kórházi Főigazgatóság, Humán Reprodukciós Igazgatóság, Budapest

²Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
 Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged

⁴Országos Onkológiai Intézet, Budapest

⁵Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
 Asszisztált Reprodukciós Centrum, Budapest

⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika, Andrológiai Centrum, Budapest

Bár a fiúgyermeket, illetve a fertilis korú férfiakat érintő daganatos megbetegedések száma világszerte emelkedik, az onkológiai kezelések eredményessége folyamatosan javul. Ennek következtében jelentősen felértékelődött a terápiát követő életminőség, és ezen belül, kiemelten, a nemzőképesség megőrzése. Magyarországon még nem áll rendelkezésre egységes fertilitásprezervációs szakmai irányelv, betegirányítási rendszer és dedikált infrastruktúra. A szerzők áttekintik a legfrissebb, irányadó nemzetközi és hazai szakirodalmi adatokat, és elemzik az érintett szakterületeken szerzett hazai tapasztalatokat. Ezek ismeretében írnak a fiúgyermek és a fertilis korú férfiak onkológiai kezelésének fertilitási kockázatairól, a számukra elérhető nemzőképességi prezervációs módszerekről, külön kitérve a prae-, illetve peripubertas-korú fiúkra, valamint a heredaganatok esetén alkalmazható eljárásokra. Eredményeik multidiszciplináris szemléletet tükröző ismertetése szakmai ajánlás alapját képezheti. Pubertas utáni életkorú férfiaknál a fertilitás megőrzésének leghatékonyabb módja az onkológiai kezelést megelőző spermium-mélyfagyasztás, melyet ejakulációs képtelenség esetén asszisztált ejakulációs technikák vagy sebészi spermiumnyerés egészíthet ki. Adoleszens korú férfiaknál is lehet spermium-mélyfagyasztás, de ez a mintaadás miatt sokszor nehézségbe ütközik. Ilyen esetekben, illetve prae- vagy peripubertaskorban (ejakuláció hiányában) műtéti úton nyert hímivarsejtek vagy spermatogenetikus őssejtek krioprezervációja végezhető. A spermatogenetikus őssejtek vonatkozásában a későbbi felhasználás lehetőségei jelenleg experimentális jellegűek. Speciális megközelítést igényelnek a heredaganatos páciensek. Megállapításaik alapján egyértelműen szükséges egy egységes szakmai irányelv szerint, az andrológiai és onkológiai team szoros együttműködésén alapuló fertilitásprezervációs rendszer kialakítása, amelyhez a megfelelő hely biztosítása, a humán erőforrás képzése mellett az infrastrukturális, finanszírozási és jogi környezet megteremtése is szükséges. Tekintve, hogy hazánkban az onkológiai kezelésre szoruló fiúgyermek és fertilis korú férfiak nemzőképesség-megőrzésének mértéke elmarad az ideálistól, egyéni és társadalmi szempontból is kiemelten fontos, hogy a legkorszerűbb eljárásokhoz az érintett betegek megfelelő helyen és módon hozzáférjenek.

Orv Hetil. 2023; 164(51): 2016–2023.

Kulcsszavak: férfifertilitás megőrzése, gyermekfertilitás megőrzése, gonadotoxikus onkológiai kezelések, heredaganat

Fertility preservation of adult and prepubertal male cancer patients

Although the prevalence of malignant diseases affecting boys and men in fertile age is constantly increasing worldwide, meanwhile a continuous improvement in the effectiveness of oncological treatments can also be observed. As a result, quality of life, especially fertility preservation gained paramount importance for cancer survivors. Recently, no clinical guideline for male fertility preservation, patient coordination, or dedicated infrastructure is available in Hungary. The most recent and relevant international and Hungarian literature data are reviewed and the domestic

*Megosztott első szerzők.

experience analyzed gained by the relevant specialities. Authors summarize the potential fertility risks of different oncological treatments for boys and men of reproductive age, and the fertility preservation methods available to them, with a special focus on pre- or peripubertal boys and testicular cancer patients. We summarize our results in a clinical recommendation reflecting a multidisciplinary approach. Our publication can also be the basis for the first national oncofertility preservation guideline for male oncological patients. The most effective way to preserve fertility in post-pubertal men is sperm cryopreservation prior to oncological treatment, which can be supplemented by assisted ejaculation techniques or surgical sperm retrieval in the case of ejaculation inability. Sperm cryopreservation is also possible in adolescent men, but the sampling process can often be difficult for them. In such cases, and in pre- or peripubertal aged boys, cryopreservation of surgically retrieved sperms or spermatogenic stem cells can be performed, however, the possibilities for later use of the stem cells are currently experimental. Patients with testicular tumors require a special approach. Based on our results, it is clearly necessary to establish a fertility preservation system based on the close cooperation of the andrology and oncology team according to a unified professional guideline, which requires the provision of the right place, the training of human resources, and the creation of the infrastructural, financing and legal environment. The fertility preservation for boys and men of reproductive age with malignant diseases is below the ideal level in Hungary. From an individual and social point of view, it is extremely important that the affected patients have access to the most modern procedures in the right place and in the right way.

Keywords: male fertility preservation, prepubertal fertility preservation, gonadotoxic oncological treatments, testicular cancer

Vesztergom D, Takács T, Bíró K, Polgár Cs, Krádi A, Varga Sz, Novák Z, Kopa Zs. [Fertility preservation of adult and prepubertal male cancer patients]. *Orv Hetil.* 2023; 164(51): 2016–2023.

(Beérkezett: 2023. október 20.; elfogadva: 2023. október 31.)

Rövidítések

BEP = bleomicin, etopozid, ciszplatin; GDNF = (glial cell line-derived neurotrophic factor) gliasejt-eredetű neurotrofikus faktor; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelszabadító hormon; ICSI = intracitoplazmatikus spermiuminjekció; mTESE = (microdissection testicular sperm extraction) mikrosebészeti testicularis spermium extractio; SEER = (Surveillance, Epidemiology and End Results) megfigyelés, epidemiológia és végeredmények; TESE = (testicular sperm extraction) testicularis spermium extractio

A daganat biológiai természetéből fakadóan az ellene folytatott küzdelem nehéz és sokrétű. A daganatos megbetegedések és kezelésük életteni következményei közismertek, komplexen hatnak a páciens és hozzátartozói életminőségére. A fertilitás elvesztésének rizikója nagyban befolyásolja az életminőség alakulását, jelentős lelki terheléssel jár [1]. A daganatos betegség kezelésében hangsúlyt kell kapnia a terápiát követő életminőségnek is. Ezáltal az utóbbi időben felértékelődnek azok a reprodukciós egészséget szem előtt tartó programok, amelyek képesek a betegség komplex hatásait figyelembe venni.

A fertilitásprezervációs eljárások nagymértékben javítják az életminőséget, a gyógyulást követően lehetővé teszik a későbbi apává válást olyan fiúknál és férfiaknál, akiknél a betegségük vagy annak kezelése miatt ez lehetetlen lenne.

Multidiszciplináris szakértői csoportot létrehozva, a nemzetközi ajánlások és szakirodalom alapján készítet-

tünk egy hazai, daganatos betegséggel diagnosztizált fiúk és férfiak nemzőképességének megőrzésére vonatkozó szakmai ajánlást. Célunk egy olyan átfogó, hiánypótló, magyar nyelvű dolgozat írása, amely naprakész információval segíti az onkológiai területen dolgozó kollégák munkáját. A közlemény első része az onkoterápiás eljárások gonadotoxikus hatásáról, a jelenleg elérhető fertilitásprezervációs lehetőségekről szól, az alkalmazásukhoz segítséget nyújtó algoritmussal. Ezt követően részletesen kitérünk a fiúgyermekek számára elérhető fertilitásprezervációra is.

Fertilitásprezervációs konzultáció

Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2015 és 2019 között évente 1040 fertilis korú, 40 év alatti férfinál diagnosztizáltak rosszindulatú daganatos megbetegedést. A gonadotoxikus – így a nemzőképességet nagy valószínűséggel károsító – kezeléseket az összes daganatos megbetegedés mintegy kétharmadában alkalmazzák, így kb. 700 fertilis korú férfit érintenek évente [2].

Az onkológiai konzultációkon a diagnózis és a terápiás terv felállítása során a pácienssel (fiatalkorúak esetén a szüleikkel is) ismertetni kell a daganatellenes kezelések nemzőképességet érintő, várható következményeit, függetlenül a daganat prognózisától, a beteg életkorától és családi állapotától. A fentiek mellett minden esetben onkofertilitási tanácsadásra szükséges irányítani az érintetteket. Ezen a tanácsadáson, amelyet a fertilitás megőr-

zésében jártas andrológus szakorvosnak kell végeznie, ismertetni kell a kezelés előtt, közben és utána zajló, egyénre szabott onkofertilitási stratégiát, a nemzőképesség megőrzésének lehetőségeit. A gyógyulást követően a gonadális funkciót ellenőrizni és nyomon követni kell, a reprodukív funkció lehető legmagasabb szintű biztosítása érdekében. A fertilitásprezervációs tanácsadás, a pozitív szemlélet és kilátások a szakirodalom alapján csökkentik a stresszt, és javítják a páciensek életminőségét [3].

A kemo- és/vagy sugárterápia gonadotoxicitása

A fertilitásprezervációs eljárások javallatának felállításához elengedhetetlen a tervezett onkológiai terápia gonadotoxicitásának megítélése. Önmagában a betegség, de annak sebészi, kemoterápiás vagy irradiációs kezelése egyaránt ártalmas lehet az ivarsejtképzésre.

Kemoterápia

A hímvarsejtképzés folyamata már az embrionális korban megalapozódik a gonocyta kialakulásával. A spermatogoniumok röviddel a születés után, a minipubertas alatt fejlődnek ki. Az „A” típusú spermatogoniumok

sötét és világos sejtmagvúak lehetnek. Egyrészt biztosítják saját sejttutánpótlásukat, másrészt a világos maggal bírók mitotikus osztódásokkal hozzák létre a „B” típusú spermatogoniumokat, amelyek a pubertaskor indulnak intenzív, meiotikus osztódásnak, és belőlük fejlődnek ki a spermiumok. A spermatogenetikus őssejtek (spermatogenic stem cells) érzékenyek a kemo- és sugárterápiára. Az „A” típusú sejtek kevésbé szenzitívek, károsodásuk azonban definitív, mivel ilyen esetekben leáll a spermatogoniumok újratermelődése. Ez még akkor is nemzőképesség-károsodáshoz vezet, ha az aktívan osztódó spermatogoniumok („B”) képesek fenntartani populációjukat, sőt differenciálódni is tudnak [4].

A kemoterápiás hatóanyagok közül a leginkább az alkilálószerke (például ciklofoszfamid, buszulfán, prokarbazin), a platinaszármazékok (ciszpaltin, paraplatin), a citarabin, az ifoszfamid és a hidroxürea hosszan tartó alkalmazása károsítja a legnagyobb mértékben a spermatogoniumokat, illetve a germinális epitheliumot. Minde mellett a csontvelő-átültetés előkészítésében alkalmazott fludarabin (purinanalóg) hordoz nagy gonadotoxikus rizikót, és rontja a hereműködést [5, 6]. A „target” (célzott) terápiák vonatkozásában limitált adatok állnak rendelkezésünkre ezek károsító hatásáról. A jelenlegi tapasztalatok szerint az imatinib, a dasztatinib, az everolimusz, a gemtuzumab és a voxelotor káros hatással bír a nemzőképességre.

1. táblázat | Az onkológiai kezeléssel kapcsolatos azoospermia és az infertilitás kockázata férfi betegekben [8]

A kockázat mértéke	A kezelés típusa/terápiás protokollok	Megjegyzések
Nagy kockázat	Radioterápia Teljes test Testicularis: csírasejtek >20 Gy, szomatikus sejtek >30 Gy <i>Kemoterápia/alkilálószerke</i> (ciklofoszfamid, ifoszfamid, prokarbazin, ciszpaltin, klórambucil, karmusztiin, lomusztiin, melfalán, tiotepa, buszulfán, meklóretamin) CED-vel >5 g/m ² csírasejtek esetében <i>Kondicionáló kemoterápia</i> csontvelő-transzplantációhoz (buszulfán és ciklofoszfamid, fludarabin és melfalán)	
Közepes kockázat	<i>Alkilálószerke</i> (tiotepa, ciszpaltin <0,6 g/m ² , oxaliplatin, karboplatin, dakarbazin) <i>Antraciklinek</i> (doxorubicin, idarubicin, daunorubicin) <i>Mitoxantron</i> <i>Antimetabolitok</i> (citarabin, gemcitabin)	
Kis kockázat	<i>Antimetabolitok</i> (merkaptopurin, metotrexát, fludarabin) <i>Tubulinkötő szerke/Vinca-alkaloidok</i> (vinkrisztin, vinblasztin) <i>Topoizomeráz-gátlók</i> (etopozid) <i>Daganatellenes antibiotikumok</i> (bleomicin, daktinomycin, mitomicin C)	
Bizonytalan kockázat	<i>Antimetabolitok</i> (fluorouracil, tioguanin) <i>Taxánok</i> (paklitaxel, docetaxel) <i>Topoizomeráz-gátlók</i> (irinotekán, topotekán, tenipozid) <i>Immunterápia</i> <i>Célzott terápiák</i> (monoklonális antitestek és kismolekulák)	Taxánok esetében rövid távú vizsgálat a kombinált kemoterápia befejezését követően (<6 hónap): az FSH emelkedik, csökkent inhibin-B- és testicularis volumen Korlátozott evidencia az imatinibbe vonatkozóan (átmenetileg csökkent spermamparaméterek)

CED = ciklofoszfamiddal egyenértékű dózis; FSH = folliculusstimuláló hormon

Sugárterápia

Az egész testre vagy a kismedencére adott sugárkezelés is károsíthatja a heréket. A kismedencei sugárkezelést igénylő daganatok közé tartoznak a végbél, a végbélnyílás, a húgyhólyag daganatai, a desmoid tumorok és a sarcomák.

A here csírahámja nagyon érzékeny a sugárkezelésre (is), már 0,1 Gy dózis is a spermatogenezis rövid távú leállásához vezet, 0,1–1,2 Gy között átmeneti oligozoospermia, illetve azoospermia kialakulása is előfordulhat. A 2–3 Gy dózis a spermatogenetikus őssejtek definitív károsodásával jár, és hosszú távú azoospermiát okoz. A ≥ 6 Gy dózisok (például 10 vagy 13 Gy teljes test-radioterápia) kimerítik az őssejtkészletet, irreverzibilis azoospermiával járnak. 20–24 Gy dózisok esetén Leydig-sejt-elégtelenséget és tesztoszteronhiányt írtak le. A here irradiációs kezelése esetén 10–12 Gy okoz irreverzibilis károsodást, 20 Gy felett hypogonadismus kialakulásával is számolni kell. A koponya-, illetve a craniospinalis radioterápia (>25 Gy) a hypothalamus–hypophysis-tengely működését rontja, hypogonadismus alakul ki, de a fertilitás is károsodhat. A gonadok árnyékolása a teljes test-radioterápia során védi a csírahámot. Azoknak a serdülőkorú (és gyermekkorú) betegeknek, akik nem kaptak herepajzsot, felnőttkorban szignifikánsan kisebb volt a heretérfogatusuk. A lymphomák és leukaemiák esetén végzett teljes test-besugárzásakor azonban nem javasolt a heretakarás, mivel a hereburkokból nagy kockázattal kiújulhat a betegség [6].

A sugárkezelések hossza, a sugárdózis, a besugárzott terület és a páciens életkora fordítottan arányos a toxicitás mértékével [7].

A European Society of Medical Oncology fertilitás-prezervációs ajánlása [8] a kezeléssel kapcsolatos azoospermia és az infertilitás valószínűsége alapján osztályozza a terápiás protokollokat. Ez alapján különböztet meg nagy-, közepes-, kis- és bizonytalan kockázatú csoportot a terápiás modalitások és protokollok szerint (1. táblázat) [8].

Fertilitásprezervációs eljárások (1. ábra) [8]

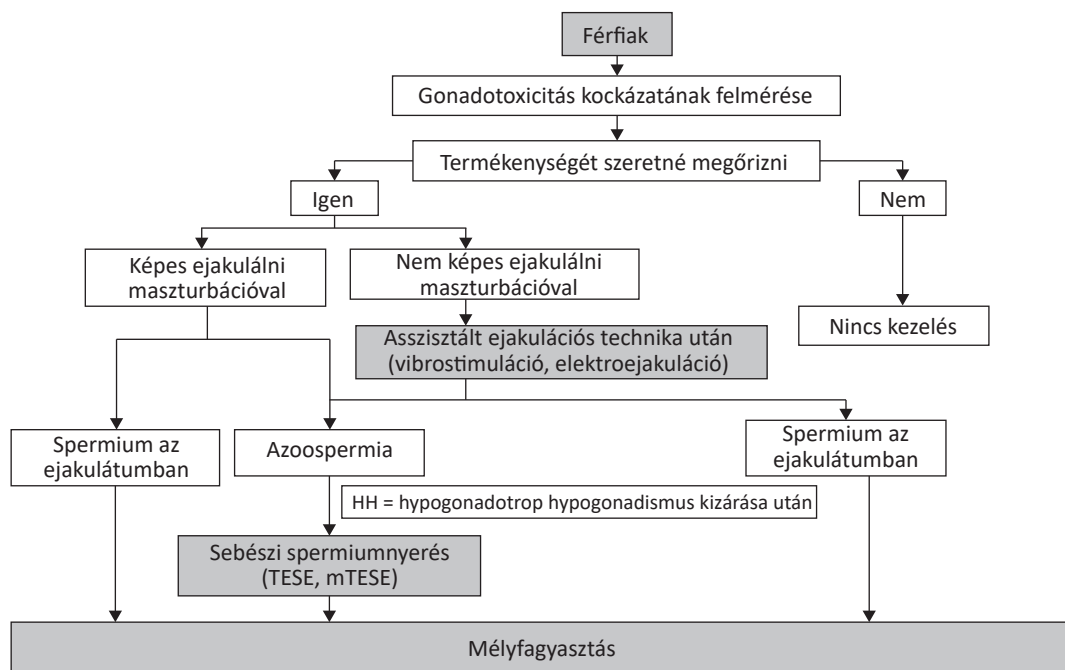
A reproduktív sejtek és szövetek mélyfagyasztása képezi a fertilitásprezervációs eljárások alapját.

Spermium-mélyfagyasztás

A spermafagyasztást standard ellátásként kell tekinteni az onkoterápia megkezdése előtt (kemoterápia, sugárterápia vagy műtét) minden olyan daganatos férfi és fiúgyermek számára, akinél a meddőség kockázata fennáll.

Az intracitoplazmatikus spermiuminjekció (ICSI) bevezetése óta már kevés érett spermiumot tartalmazó minta lefagyasztása is elegendő lehet a jövőbeli apaság eléréséhez. A krioprezervált hímivar-sejtek felhasználásával összességében 49%-ban válnak apává az érintettek [9], mindemellett a fagyasztott spermium hosszú távú tárolása nem jelent rosszabb kimenetelt [10].

Amennyiben a páciens nem képes ejakulálni maszturbáció útján, asszisztált ejakulációs technika alkalmazása javasolható (vibrostimuláció, elektroejakuláció) [11]. Azoospermia esetén az eredményesen kezelhető hypogonadotrop hypogonadismus kizárása szükséges, bár itt



1. ábra

A férfi termékenységmegőrző eljárások folyamatábrája az ESMO fertilitásprezervációs algoritmus alapján [8]

ESMO = Európai Klinikai Onkológiai Társaság; mTESE = mikrosebészeti testicularis spermium extractio; TESE = testicularis spermium extractio

meg kell jegyeznünk, hogy az onkológiai kezelés megkezdése a legtöbb esetben időben nem tolható ki, így a hormonkezelés nem lesz opció. Azoospermia, illetve ehhez közeli állapotok esetén a megfelelő andrológiai centrumokban sebészi spermiumnyerés ajánlott, elsősorban mikrosebészeti testicularis spermium extractio (mTESE), illetve TESE formájában. Az utóbbi évek közleményei a mikrosebészeti eljárás jobb eredményességét és optimálisabb szövődmenyarányát írták le [12].

Gyógyszeres és hormonális fertilitásprezerváció

A jelenleg rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján a hormonszuppressziós kezelések (GnRH-agonista-, illetve -antagonista-kezelés, androgének, antiandrogének és progesztin) – mint nemzőképességet megőrző terápiák – nem csökkentik az azoospermia és az infertilitás kialakulásának veszélyét, ezért alkalmazásuk nem javasolt [13]. Az egyéb gyógyszeres kezelések, antioxidánsok, antiapoptotikus szerek, immunmoduláns szerek, gliasejt-eredetű neurotrofikus faktor (GDNF) vonatkozásában hasonló a helyzet, így a jelenlegi szakmai irányelvek szerint férfiaknál és fiúknál gyógyszeres, illetve hormonális fertilitásprezerváció nem jön szóba [8].

Fertilitásprezervációs eljárások gyermekkorban

Gyermekekben a nem baleseti mortalitás elsődleges oka a daganatos megbetegedés, Európában évente 35 000 új esetet jegyeznek fel. A 20 és 39 év közötti felnőttek körében 530 főre esik 1 gyermekkori rákbetegséget túlélő. Az onkológiai kezelések fejlődésének köszönhetően napjainkban jelentősen javult a gyermekkori daganatos betegségek túlélésének aránya, az 5 éves túlélési ráta 80% feletti [14].

A gyermekkori onkológiai kezelések 75%-a gonadotoxikus, a rákbetegségen átesettek 50%-ánál adódnak nehézségek későbbi gyermek utáni vágy esetén, ami jelentősen rontja az életminőségüket [15]. Éppen ezért az utóbbi időben jelentős figyelem összpontosul a nemzőképesség megőrzésének lehetőségeire ebben a korcsoportban is. A gyermekkori daganatos megbetegedések esetén sokszor agresszív onkoterápia szükséges. A leggyakoribb gyermekkori daganatok – leukaemia, lymphoma, központi idegrendszeri tumorok, csont-, illetve lágyrész-tumorok, csírasejtes és embrionális daganatok – kezelése (sebészi kezelés, kemoterápia, sugárterápia, illetve kombinációs kezelések, melyek fokozzák a gonadotoxicitást) ronthatja a hereműködést.

Fiúgyermeknél a spermatogenetikus őssejtek a minipubertas során alakulnak ki: kanyarulatot csatornánként (átmetszet) 3 éves korig 1,2–, 6–7 éves korban 2,6–, míg későbbi életkorban 7 spermatogonium található átlagosan. A spermiumtermelés nem elsősorban az életkorral,

hanem a herevolumennel függ össze, 6 ml-es herevolumen felett a hímivarsejtek termelése már várhatóan elkezdődött [16, 17].

A gyermekkori onkológiai kezelések a hypothalamus–hypophysis-rendszer zavarán keresztül okozhatnak primer hereműködési zavart, de károsíthatják a Sertoli-sejteket is, ami a spermatogenezis romlásához vezet: csökkenhet a csírasejtek száma, és sérül a germinális epithelium. A Leydig-sejtek károsodása a tesztoszteron szintézisének gátlását okozza, késhe vagy elmaradhat a pubertas. A spermatogoniumok számában a legnagyobb mértékű eltérés azoknál a fiúknál látható, akik alkilálószereket, illetve tartós hidroxürea-kezelést kaptak.

A fertilitásprezerváció klasszikus formája a sperma mélyfagyasztása, de ez persze csak akkor lehet eredményes, ha a spermatogenezis már beindult, és az érintett ifjú képes maszturbáció útján mintát adni. Bár a termékenység megőrzését szolgáló spermabanki ondómintatárolás felnőtteknél viszonylag egyszerű és hatékony eljárás, sikerük mégis problémás lehet a fiatalabb férfiaknál. A mintaadás sikeressége az életkorral pozitívan korrelál. Egy részletes, nagy létszámú betegcsoport adatait feldolgozó nemzetközi tanulmány szerint az érintett fiúk 7%-ának nem sikerül mintát adni. Adoleszens korú populációban a páciensek 83%-ának sikerül spermiumot fagyasztani [18]. Az életkori határokat tekintve, maszturbáció végzése a krioprezerváció céljából természetesen korrekt etikai és jogi szabályozást igényel.

Alternatív módszerek általában csak pubertas után, illetve adolescens korúaknál alkalmazhatók (vibrostimuláció és elektroejakuláció használata, illetve sebészi spermiumnyerés itt is szóba jöhet). Prae- és peripubertaskorban a hereszövet, illetve a spermatogenetikus őssejtek krioprezervációja sebészi hereszövetnyerés útján történik. Ilyenkor elegendő az egyik oldali konvencionális TESE elvégzése. Fontos hangsúlyozni, hogy a spermatogenetikus őssejtek prezervációja experimentális jellegű. Teoretikusan használható fel a későbbiekben auto-, illetve xenotransplantatio vagy *in vitro* spermatogenesis útján. A beavatkozást az onkológiai kezelések megkezdése előtt szükséges elvégezni, célszerűen akkor, ha valamilyen beavatkozás miatt egyébként is anesztéziára lenne szükség. A kísérleti jellegről részletesen tájékoztatni kell a szülőket. Az éretlen hereszövet mélyfagyasztása speciális technikával történik. Jelenleg kísérletek zajlanak a kemoterápia nemzőképesség-csökkentő hatásának gyógy-

2. táblázat | A malignus betegség miatt kezelés előtt álló fiúgyermekket és adolescens korúakat érintő fertilitásprezervációs eljárások három csoportja

Spermiumfagyasztás
Gonadok árnyékolása, valamint a kemo-, illetve sugárterápia frakcionálása (vitatható eljárás)
Hereszövet-fagyasztás (kísérleti eljárás), spermatogenetikus őssejtek és azok későbbi felhasználása (auto- vagy xenotransplantatio, illetve <i>in vitro</i> spermatogenezis)

szeres kivédését célozva, de ezek még kezdeti stádiumban vannak. Ciklofoszfamid-terápia alatt immunmoduláló szerek adásával történnek vizsgálatok. Irradiáció során a gonadok árnyékolása lehet még opció a hatások enyhítésére [19–21] (2. táblázat).

Egy nemzetközi, multicentrikus vizsgálat szerint a leukaemiával érintett fiúgyermekek esetében a spermiumfagyasztás a leggyakrabban használt eljárás (83%), míg a gonadális árnyékolás 75%-os, a frakcionált rákkezelés 62%-os, a hereszövet-fagyasztás pedig 38%-os gyakorisággal fordul elő [22].

Heretumor

A fertilis korú, 15–35 éves férfiak körében a leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedés a heredaganat. Magyarországon évente kb. 600–650 férfit érint a betegség, és 50 fő körüli az éves halálozás [23]. A heretumor viszonylag ritka betegség, az összes daganatos megbetegedés kb. 1%-a, az urológiai tumorok alig 5%-a. Előfordulása az utóbbi 20 évben azonban csaknem megduplázódott [24]. A heretumorok 90–95%-a germinális tumor, és az esetek 1–2%-ában felfedezésükkor kétoldaliak [25].

A germinális tumoroknak két nagy csoportját különböztetjük meg: a seminomát és a nonseminomát, melyeknek a megoszlása 50-50% [26]. A nonseminomák diagnózisakor az átlagéletkor 28 év, míg a seminomák esetében 36 év. A seminomák 20%-a, a nonseminomák 40%-a felismerésekor már áttéted ad [27].

A képalkotó vizsgálatokban és a kemoterápiás kezelésben bekövetkezett fejlődésnek köszönhetően a heretumor ma az egyik legjobban gyógyítható daganat, 10 éves túlélése meghaladja a 95%-ot [28]. A jó gyógyulási arány miatt az életminőségnek és ezen belül a fertilitásnak kiemelkedő jelentősége lett.

A hererák kezelésének első lépése az esetek döntő többségében az érintett here eltávolítása (orchietomia/semicastratio). Ezt követően a szövettantól és a stádiumtól függően a következő lépés lehet korai stádiumban a szoros nyomon követés (kezelés nélkül), illetve előrehaladott betegség esetén kemoterápia vagy sugárterápia. Mindezek a beavatkozások rontják a páciens nemzőképességét, csökken a spermatogenezis, romlik a spermiumok minősége, és megváltozik a hormonális egyensúly. Egy magyar vizsgálatban szignifikánsan több oligo- és azoospermia fordult elő az előrehaladott (II–III.) stádiumokban, ami arra utal, hogy előrehaladott betegségben jobban károsodik a spermatogenezis [29]. Egy ázsiai, 117, csírasejtes heredaganatban szenvedő betegen [30] végzett vizsgálat kimutatta, hogy a heretumor diagnózisa előtt a férfiak 30%-a volt sikeres a gyermeknemzésben, 31%-nál oligoasthenozoospermiát és további 13%-ban azoospermiát diagnosztizáltak. A kezelést követően a spermiumkoncentráció minden terápiás csoportban csökkent: műtét (semicastratio), a semicastratiót követő

retroperitonealis nyirokcsomó-eltávolítás, a kemoterápiás kezelés és a sugárterápia után egyaránt. A csírasejtes heredaganatok kezelését követően a páciensek 48%-ánál volt sikeres a gyermeknemzés, ebből 22%-nál természetes úton, 26%-nál pedig asszisztált reprodukciós technológiával történt a fogamzás. Az utóbbi csoport 58%-ánál friss spermiumokat, míg 42%-nál krioprezervációval tárolt spermiumokat használtak az *in vitro* fertilizációhoz. Azon heredaganatos férfiak közül, akiknek a diagnózis előtt nem volt gyermekük, mindössze 22% rendelkezett fagyasztott spermával. A szerzők szerint ennek egyik oka a fagyasztással kapcsolatos felvilágosítás hiánya, a másik pedig az, hogy a betegek egy része nem rendelkezett megfelelő spermaparaméterekkel a krioprezerváláshoz.

Egy másik, 1433 hererákos férfin végzett vizsgálat [31] azt mutatta, hogy a kezelés utáni 15 éves apasági arány 71% volt, a fagyasztott spermium felhasználása nélkül. Ez az arány 48% volt a nagy dózisú ciszplatinalapú kemoterápiával (>850 mg ciszplatin) kezelt férfiaknál, szemben a kezelés nélküli követésen lévő férfiak 92%-os eredményével. A kemoterápia spermatogenezisre gyakorolt hatása a kemoterápia típusától és kumulatív dózistól függ. Egy klinikai vizsgálatban 45, heredaganatos betegnél, akiket 1–6 ciklus BEP kombinációs kemoterápiával kezeltek, a spermatogenezis a BEP-kemoterápia 1–2 ciklusa után 83%-ban, 3 ciklust követően 80%-ban, 4 ciklus után 67%-ban állt helyre, 5–6 ciklus kemoterápia esetén azonban senkinél sem igazoltak javulást [32]. *Brydøy és mtsai* korábban említett tanulmányában [31] az onkológiai kezelés után a családalapítással próbálkozó párok 22%-a vett igénybe asszisztált reprodukciós módszert. A retroperitonealis nyirokcsomó-dissectióval, sugárkezeléssel és kis dózisú kemoterápiával (≤850 mg ciszplatinnal) kezelték apasági aránya hasonló [30].

A heredaganatok vonatkozásában megállapíthatjuk, hogy a tumoros esetek nagyrészt gyengébb spermaparaméterekkel, csökkent nemzőképességgel járnak együtt. A kezeléseket az érintett here eltávolítása, esetleges további radikális retroperitonealis műtét, kemoterápia vagy irradiáció révén egyértelműen gonadotoxikus veszéllyel járnak. A heretumor sebészi kezelésével nem szabad kísérletezni, de a korábbi dogmával ellentétben napjainkban minden szakmai irányelv a here eltávolítása előtt tartja szükségesnek a fertilitásprezervációt. Az ellátórendszernek ezt figyelembe véve kell kiépülnie, és biztosítania kell az azonnali krioprezerváció lehetőségét az érintett férfiak számára. Amennyiben a mélyfagyasztás során azoospermiára derül fény, a hereeltávolító műtétet andrológus bevonásával, sebészi spermiumnyeréssel (ún. onko-TESE, elsősorban mikrosebészeti TESE, illetve TESE útján) és hereszövet-mélyfagyasztással szükséges kiegészíteni. Csökkent nemzőképesség és nemzőképtelenség esetén a teljes részletességű andrológiai kivizsgálás és kezelés nem maradhat el, de természetesen az onkológiai terápia a prioritás.

Következtetés

A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program felmérése alapján az elmúlt 10 évben a dagantatos megbetegedések incidenciája évente 0,4%-kal nőtt, a halálozási ráta ezzel szemben 0,8%-kal csökkent [33]. A kezelések hatékonyságában bekövetkezett jelentős javulásnak köszönhetően az onkoterápiás kezelések utáni életminőség felértékelődött, ezért jelentős figyelem összpontosul a nemzőképesség és a szexuális funkció megőrzésének lehetőségeire. Ez magyarázza, hogy 2005 óta sorban jelennek meg a nemzetközi szakmai irányelvek a termékenység megőrzésének témakörében [5, 34–36].

Evidencia ma már, hogy a fertilitásprezerváció az onkoterápiás terv része, azonban a szervezettség hiánya, a nem megfelelő finanszírozás, a jogi környezet és sok esetben a kulturális, vallási és szociológiai tényezők mégis gátat szabnak az ideális ellátásnak [3].

A serdülőkorú páciensek esetében különösen rossz a hozzáférés, pedig a gyermekkori rákbetegségen átesettek 50%-ánál fordul elő később meddőség, ennek következtében nem tudnak biológiai értelemben apává válni. A felmérések szerint az érintettek mélységesen sajnálják, hogy nem történt ivarsejtfagyasztás a dagantatos kezelés megkezdése előtt. Érdekes módon a páciensek szülei a későbbiekben büntudatot is éreznek, mert nem szorgalmazták gyermekük fertilitásprezervációs ellátását [37]. A serdülőkorú ellátás hiányosságai több tényezőtől fakadnak: a pácienseket kezelő gyermekonkológusok és a fertilitásprezervációval foglalkozó reprodukív szakemberek között nincs megfelelő információáramlás, általában nem egy intézetben dolgoznak. Mindemellett nem megfelelően tájékozottak az onkológusok a különböző termékenységmegőrzési eljárásokról, bár a felmérések alapján a szakemberek többségét érdekelné a formális képzés ezen a szakterületen. A fentiek mellett az eljárásokhoz megfelelő technikai felszereltség, onkológiai, andrológiai specialisták, biológusok és kutatók együttműködése szükséges, így célszerű onkofertilitási központokban gondolkodni. Mivel a módszerek között több a vitatható és experimentális kategóriába tartozik, nagyon fontos az onkofertilitási eljárások bioetikai szabályozásának kialakítása, a jogi környezet megteremtése. A pácienseket és szüleiket megfelelően kell tájékoztatni az eljárások mikéntjéről, előnyeiről, hátrányairól, az alternatív kezelési lehetőségekről, a várható eredményekről és költségekről.

Az onkofertilitási eljárásokban részt vevő szakemberek mellett az állami egészségügyi ellátórendszert is ösztönözni kell arra, hogy a legfiatalabb betegeket és szüleiket tájékoztassák a krioprezerváció lehetőségéről és hatékonyságáról. Ösztönözni kell a részt vevő szakmák közötti teljes körű együttműködést annak érdekében, hogy a fiatal páciensek e speciális populációja megfelelően tájékozódhasson a rákkezelés megkezdése előtt.

Magyarországon jelenleg sem a női, sem a férfi betegek számára nincs országosan elérhető, áramlag finan-

szírozott fertilitásprezervációs hálózat, a betegek irányítása és tájékoztatása nem szervezeten történik, ezért kevés páciensnél végeznek fertilitásprezervációs eljárást, mindemellett a finanszírozás sincs megoldva. 2023 júniusától módosult a törvényi háttér, ami lehetővé teszi, hogy onkológiai indikáció esetén a fiatal dagantatos betegek (kiskorúak) számára is elérhetővé váljon az ivarsejtek saját célra történő fagyasztása, valamint letétele [38, 39]. A sikeres onkofertilitási program kulcsa a betegeket kezelő onkológusok és a fertilitásprezervációval foglalkozó reprodukív szakemberek közötti szoros együttműködés, mely akkor jöhet létre, ha egységes szakmai irányelvek mellett megalakul egy fertilitásprezervációs hálózat [40]. Ezzel elérhető lenne, hogy a páciensek gyorsan és szakmai szempontból pontosabb információhoz jussanak, és nagyobb arányban férjenek hozzá a termékenység megőrzését célzó kezeléshez. A fiúk és férfiak vonatkozásában az andrológiai ellátás alapvető fontosságú, a fertilitási aspektus, a nemzőképesség prezervációja csökkenti a dagantatos betegség és kezelése által kiváltott stresszt, és szignifikánsan javítja az érintettek későbbi életminőségét.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. D.: Koncepció, a szerzők kiválasztása, a cikk megírása, összeállítása. T. T.: Irodalomkutatás, a referenciák összeállítása, az absztrakt megírása. B. K.: A Heretumor fejezet megírása. P. Cs.: A Sugárterápia fejezet revíziója és végső jóváhagyása. K. A.: Az irodalomjegyzék szerkesztése, fordítása, a közlemény szerkesztése. V. Sz.: A Sugárterápia fejezet összeállítása. N. Z.: Koncepció, a szerzők kiválasztása, revízió. K. Zs.: Andrológiai koncepció, a közlemény revíziója és átalakítása, végleges formába öntése. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek a jelen közleménnyel kapcsolatban nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 587–597.
- [2] National Cancer Registry. [Nemzeti Rákregiszter.] Available from: <https://stat.nrr.hu/> [accessed: April 3, 2023]. [Hungarian]
- [3] Brannigan RE, Fantus RJ, Halpern JA. Fertility preservation in men: a contemporary overview and a look toward emerging technologies. *Fertil Steril*. 2021; 115: 1126–1139.
- [4] Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 363–369.
- [5] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2917–2931.
- [6] Kenney LB, Antal Z, Ginsberg JP, et al. Improving male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult can-

- cer: progress and future directions for survivorship research. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 2160–2168.
- [7] Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis: the role of testicular immunology. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 957.
- [8] Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1664–1678.
- [9] Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, et al. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 29–38.
- [10] Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2008; 90: 557–563.
- [11] Wyns C. Fertility preservation: current prospects and future challenges. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 403–407.
- [12] Achermann AP, Pereira TA, Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53: 2193–2210.
- [13] Shetty G, Meistrich ML. Hormonal approaches to preservation and restoration of male fertility after cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; 2005: 34: 36–39.
- [14] Smith MA, Altekruse SE, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014; 120: 2497–2506.
- [15] Abdelaal O, Deebel NA, Zarandi NP, et al. Fertility preservation for pediatric male cancer patients: illustrating contemporary and future options; a case report. *Transl Androl Urol.* 2021; 10: 520–526.
- [16] Keene DJ, Sajad Y, Rákóczy G, et al. Testicular volume and semen parameters in patients aged 12 to 17 years with idiopathic varicocele. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 383–385.
- [17] Rozati H, Handley T, Jayasena CN. Process and pitfalls of sperm cryopreservation. *J Clin Med.* 2017; 6: 89.
- [18] Rodriguez-Wallberg KA, Anastacio A, Vonheim E, et al. Fertility preservation for young adults, adolescents, and children with cancer. *Ups J Med Sci.* 2020; 125: 112–120.
- [19] Wyns C. Male fertility preservation before gonadotoxic therapies. *Facts Views Vis Obgyn.* 2010; 2: 88–108.
- [20] Goossens E, Jahnukainen K, Mitchell RT, et al. Fertility preservation in boys: recent developments and new insights. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa016.
- [21] Baston-Büst DM, Bielfeld AP. Fertility preservation in the pediatric population-experience from a German Cryobank for ovarian tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 995172.
- [22] Levine JM. Preserving fertility in children and adolescents with cancer. *Children (Basel)* 2014; 1: 166–185.
- [23] World Health Organization. WHO mortality database. Available from: <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database> [accessed: October 16, 2020].
- [24] Bray F, Richiardi L, Ekbom A, et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006; 118: 3099–3111.
- [25] Park JS, Kim J, Elghiaty A, et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine* 2018; 97: e12390.
- [26] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – Part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016; 70: 93–105.
- [27] Ghazarian AA, Trabert B, Devesa SS, et al. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Andrology* 2015; 3: 13–18.
- [28] Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 784–796. Erratum: *Lancet Oncol.* 2008; 9: 416.
- [29] Martin T, Dank M, Bíró K et al. Fertility preservation in testicular cancer patients. [Heretumoros betegek termékenységgének vizsgálata.] *Magy Onkol.* 2021; 65: 53–57. [Hungarian]
- [30] Ping P, Gu BH, Li P, et al. Fertility outcome of patients with testicular tumor: before and after treatment. *Asian J Androl.* 2014; 16: 107–111.
- [31] Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2005; 97: 1580–1588.
- [32] Suzuki K, Yumura Y, Ogawa T, et al. Regeneration of spermatogenesis after testicular cancer chemotherapy. *Urol Int.* 2013; 91: 445–450.
- [33] Ries LA, Harkins D, Krapcho M, et al. (eds.) SEER cancer statistics review, 1975–2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD, posted to the SEER website, 2006.
- [34] Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril.* 2005; 83: 1622–1628.
- [35] Woodruff TK, Ataman-Millhouse L, Acharya KS, et al. A view from the past into our collective future: the oncofertility consortium vision statement. *J Assist Reprod Genet.* 2021; 38: 3–15.
- [36] Smith BM, Duncan FE, Ataman L, et al. The National Physicians Cooperative: transforming fertility management in the cancer setting and beyond. *Future Oncol.* 2018; 14: 3059–3072.
- [37] Stein DM, Victorson DE, Choy JT, et al. Fertility preservation preferences and perspectives among adult male survivors of pediatric cancer and their parents. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014; 3: 75–82.
- [38] Vesztergom D, Téglás G, Nánássy L, et al. Fertility preservation in cancer patients. Hungarian experiences and attitudes. [A termékenység megőrzése daganatos betegségekben. Egy hazai felmérés tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 246–252. [Hungarian]
- [39] Vesztergom D, Nánássy L, Polgár Cs, et al. Fertility preservation in female cancer patients. I. Gonadotoxicity of oncological therapies and possibilities of prevention. [Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése. I. Az onkológiai kezelések gonadotoxicitása és a megelőzés lehetőségei.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1094–1101. [Hungarian]
- [40] Vesztergom D, Székely B, Hegyi B, et al. Fertility preservation in female cancer patients. II. Possibilities beside current treatments in different types of cancer. [Daganatos nőbetegek termékenységének megőrzése. II. Lehetőségek az alkalmazott kezelések mellett az egyes daganattípusokban.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1134–1145. [Hungarian]

(Kopa Zsolt dr.,

Budapest, Korányi S. u. 2., 1082

e-mail: kopaandro@gmail.com)