

KWIECIŃSKI, Jakub, LEŚNIAK, Marek, BŁASZCZYK, Agnieszka, FUSSEK-STYGA, Urszula, TROJAN, Sara, MISZUDA, Sławomir, BASIAGA, Bartosz, BEDNARZ, Krzysztof, SZWEDKOWICZ, Agata & HELUSZKA, Jakub. Preserving fertility in young adolescents with cancer - an oncofertility perspective. *Quality in Sport*. 2023;12(1):70-80. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.12.01.008> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/43619>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przynależność dyscypliny naukowej: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 18.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 30.04.2023. Published: 30.04.2023.

Zachowanie płodności u młodych dorosłych z chorobą nowotworową – perspektywy oncofertility

Preserving fertility in young adolescents with cancer - an oncofertility perspective

1. Jakub Kwieciński (1) 0009-0003-1219-7138
2. Marek Leśniak (5) 0009-0008-0720-9997
3. Agnieszka Błaszczuk (1) 0009-0004-3460-1514
4. Urszula Fussek-Styga (2) 0009-0007-9358-8673
5. Sara Trojan (1) 0009-0007-9628-6726
6. Sławomir Miszuda (1) 0009-0008-4085-3653
7. Bartosz Basiaga (3) 0009-0009-8300-0674
8. Krzysztof Bednarz (3) 0000-0002-8910-1697
9. Agata Szwedkiewicz (4) 0009-0005-1285-2643
10. Jakub Heluszka (6) 0009-0002-6965-8073

1. Zagłębiowskie Centrum Onkologii im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej
2. Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach
3. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
4. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
5. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny MEGREZ Sp. z o. o. w Tychach
6. Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Cieszynie

Correspondence: Jakub Kwieciński¹, Marek Leśniak², Sara Trojan³, Agnieszka Błaszczuk⁴, Urszula Fussek-Styga⁵, Sławomir Miszuda⁶, Bartosz Basiaga⁷, Krzysztof Bednarz⁸, Agata Szwedkiewicz⁹, Jakub Heluszka¹⁰

¹ j.kwiecinski94@gmail.com

² lesniak.marek777@gmail.com

³ agnieszka_blaszczyk96@wp.pl

⁴ urszulafussek@gmail.com

⁵ saratrojan96@gmail.com

⁶ smiszuda@gmail.com

⁷ bartoszbasiaga@gmail.com

⁸ kbednarz9718@gmail.com

⁹ szwedkiewiczagata@gmail.com

¹⁰ heluszka.jakub@gmail.com

Abstrakt

Oncofertility to rozwijająca się dziedzina na styku onkologii i medycyny rozrodczej, której celem jest rozwiązanie związanych z płodnością konsekwencji leczenia chorób nowotworowych. Postęp w diagnozowaniu i leczeniu nowotworów doprowadził do znaczących popraw w wskaźnikach przeżywalności, ale wiele metod leczenia nowotworów może powodować bezpłodność lub przedwczesną niewydolność jajników, co może mieć głęboki wpływ na jakość życia i ogólny stan zdrowia pacjentów po przebyciu choroby nowotworowej. Oncofertility ma na celu zapewnienie pacjentom możliwości zachowania ich potencjału rozrodczego przed poddaniem się leczeniu choroby nowotworowej, co zapewnia im opcje planowania rodziny po leczeniu. Ta dziedzina obejmuje wiele podejść, w tym techniki zachowania płodności. Choć oncofertility to stosunkowo nowa dziedzina, to już dokonała znaczącego postępu w poprawie jakości życia osób, które przeszły leczenie choroby nowotworowej. Jednakże, nadal istnieje wiele wyzwań, które należy rozwiązać, w tym dostęp do usług oncofertility oraz rozwój nowych i bardziej skutecznych technik. Niniejszy artykuł przybliży obecny stan badań nad oncofertility oraz wyróżni niektóre kluczowe wyzwania i możliwości w tej ważnej dziedzinie.

Materialy i metody: Przegląd literatury w serwisach PubMed i Google Scholar.

Słowa kluczowe: *Oncofertility, zachowanie płodności, choroba nowotworowa, spermatogeneza, oogeneza, młody dorosły*

Abstract

Oncofertility is an emerging field at the intersection of oncology and reproductive medicine that aims to address the fertility-related consequences of cancer treatment. Advances in cancer diagnosis and treatment have led to significant improvements in survival rates, but many cancer treatments can cause infertility or premature ovarian failure, which can have a profound impact on the quality of life and overall well-being of cancer survivors. Oncofertility seeks to provide patients with the opportunity to preserve their reproductive potential before undergoing cancer treatment, thus ensuring that they have options for starting a family after treatment. This field encompasses a range of approaches, including fertility preservation techniques. While oncofertility is still a relatively new field, it has already made significant strides in improving the quality of life for cancer survivors. However, there are still many challenges that must be addressed, including access to oncofertility services and the development of new and more effective techniques. This paper will explore the current state of oncofertility research and highlight some of the key challenges and opportunities in this important field.

Materials and methods: Literature review of PubMed and Google Scholar

Keywords: *Oncofertility, fertility preservation, cancer, spermatogenesis, oogenesis, adolescent*

1. Wstęp

Diagnoza nowotworu jest wydarzeniem zmieniającym życie nie tylko samych młodych pacjentów, ale też ich rodzin. Każdego roku około 400 000 dzieci i młodych dorosłych w wieku 0-19 lat zostanie zdiagnozowanych na chorobę nowotworową [1]. Najczęstszymi nowotworami u dzieci są białaczka (30%), guzy OUN (17%), chłoniaki (15%), raki układu współczulnego (7%) i guzy nerek (9%) [2]. Ciągły rozwój różnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, a także wczesne wykrycie procesu złośliwego zwiększyło współczynnik pięcioletnich przeżyć do około 80%, podczas gdy pod koniec lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku współczynnik ten wynosił około 60% [3, 4]. Na podstawie danych szacunkowych nowych przypadków nowotworów z 2021 roku 4,6% nowych przypadków raka pojawi się u osób w przedziale wiekowym 15-39 lat, z wartością współczynnika pięcioletnich przeżyć około 85%. Wartość procentowa współczynnika dla przedziału 0-14 lat jest podobna [5]. W zależności od typu nowotworu i wdrożonego leczenia pacjenci, którzy przeżyją okres 5 lat wciąż obarczeni są ryzykiem progresji pierwotnego nowotworu lub jego wznową, mają także zwiększone ryzyko rozwoju innych nowotworów złośliwych, chorób przewlekłych i nieprawidłowości w funkcjonowaniu narządów. Ważne jest, by osoby, które zwalczyły chorobę nowotworową były poddane długoterminowym badaniom kontrolnym oraz ocenie efektów leczenia [6]. Poprawa wyleczalności zwiększyła świadomość potrzeby zachowania płodności wśród dzieci i młodych dorosłych, którzy wygrali walkę z chorobą nowotworową. Zachowanie płodności wśród młodych pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu jest kwestią, której często rodzice nie są świadomi. Stosowane, często w połączeniu, podstawowe metody leczenia onkologicznego, takie jak chemioterapia, radioterapia i chirurgia mogą prowadzić u młodych kobiet do ostrej niewydolności jajników oraz przedwczesnego wygasania czynności jajników, a u mężczyzn do uszkodzenia tkanki plemnikotwórczej jąder i w konsekwencji do czasowej lub stałej azoospermii, a także do obniżenia

sprawności seksualnej u obu płci [7]. Celem artykułu jest przedstawienie wpływu choroby nowotworowej i jej leczenia na płodność w populacji pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych, a także możliwości terapeutyczne wykorzystywane w zachowaniu płodności oraz zagrożeń i barier w związku ze stosowanymi technikami.

2. Wpływ choroby nowotworowej na płodność

Choroba nowotworowa to chorobą ogólnoustrojowa, która może wpływać na płodność poprzez wiele różnych mechanizmów. Nowotwór złośliwy może zmienić fizjologię wydzielania wewnętrznego, może również wpływać na płodność poprzez odpowiedź immunologiczną. Wiele guzów generuje nacieki limfocytarne, co może prowadzić do podwyższenia poziomu cytokin prozapalnych oraz reaktywnych form tlenu (ROS) i w konsekwencji do nasilenia procesów apoptozy [8]. Niepłodność u osób po chorobie nowotworowej może być spowodowana uszkodzeniem osi podwzgórze-przysadka-gonady (HPG), a także uszkodzeniem narządów układu rozrodczego [9]. Zespół jadłowstrętu i kacheksji wywołany chorobą nowotworową może prowadzić do ciężkiego niedożywienia, a w konsekwencji do upośledzonej spermatogenezy poprzez zmianę morfologii i ilości plemników [10-12].

3. Spermatogeneza i oogeneza

Spermatogeneza to biologiczny proces produkcji plemników u mężczyzn, który zachodzi w kanalikach nasiennych jąder. Proces ten składa się z szeregu etapów, w których spermatogonie, czyli komórki macierzyste, dzielą się i różnicują w spermatocyty, a następnie w spermatydy. Dojrzałe spermatydy przekształcają się w plemniki, które następnie opuszczają jądra i przechodzą przez drogi odprowadzające nasienie. Proces spermatogenezy jest kluczowy dla rozwoju płodności u mężczyzn. Procesy zapalne i objawy ogólnoustrojowe mogą wywierać zarówno bezpośredni, jak i pośredni wpływ na spermatogenezę. Choroby psychiczne, takie jak lęk i depresja, mogą hamować spermatogenezę i upośledzać funkcje seksualne. Spermatogeneza zależy od prawidłowego funkcjonowania endokrynologicznej osi podwzgórze-przysadka-gonady (HPG). Zakłócenie osi na każdym etapie może skutkować zahamowaniem endogennej produkcji testosteronu i upośledzeniem spermatogenezy. Zwykła gorączka może upośledzać ruchliwość, morfologię i ilość plemników, zwłaszcza u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina [13-15]. Lęk i depresja, która towarzyszy rozpoznaniu nowotworu złośliwego, może być związana ze zmniejszonym poziomem testosteronu, podwyższonym poziomem hormonu folikulotropowego (FSH) i nieprawidłowymi parametrami nasienia [16]. Podobnie spadek funkcji seksualnych spowodowany mechanizmami psychologicznymi lub fizjologicznymi może mieć pośredni wpływ na płodność. Leczenie z wykorzystaniem promieniowania może prowadzić do przejściowej, długotrwałej lub nawet trwałej toksyczności gonad [17, 18]. Ekspozycja na promieniowanie może poważnie uszkodzić układy biologiczne poprzez wywołanie śmierci komórki lub indukowanie mutacji, co prowadzi do karcynogenezy wywołanej promieniowaniem [19]. Reaktywne formy tlenu (ROS lub RFT) które są szkodliwe i wywołują stres oksydacyjny mogą być generowane w komórkach zarówno przez bodźce egzogenne, jak i endogenne. Endogenna produkcja RFT wynika głównie z wycieków powstających podczas aktywności mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów [20]. RFT powodują kilka rodzajów uszkodzeń DNA plemników, w tym delekcję chromosomów, sieciowanie chromatyny, utlenianie zasad i pęknięcia nici DNA, co obniża płodność [21]. Uszkodzenie gonad jest częstą konsekwencją leczenia nowotworów złośliwych u dzieci i prowadzi do wysokiej częstości niepłodności, która różni się znacznie w zależności od wieku i płci [22, 23]. Niektóre rodzaje nowotworów obciążone są większym ryzykiem wystąpienia azoospermii lub pogorszenia parametrów nasienia jeszcze przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia. W literaturze niektóre badania wykazały, że białaczka i chłoniak są czynnikami ryzyka azoospermii jeszcze przed zastosowaniem leczenia [24]. Młodszy pacjenci wydają się być bardziej zagrożeni niepłodnością, niż starsi pacjenci. Jądra w okresie przedpokwitaniowym uważane są za bardzo wrażliwe i podatne na promieniowanie i chemioterapię ze względu na stały obrót ich niezróżnicowanych spermatogonii. W jądrach po okresie dojrzewania szybko różnicujące się spermatogonie mogą zostać zniszczone przez chemioterapię lub promieniowanie w niskich dawkach. Powoduje to wyczerpanie pozostałych komórek różnicujących się w późniejszym stadium i ewentualną oligospermie (<15 mln plemników/ml nasienia) lub azoospermie (brak plemników w nasieniu), co powoduje wyczerpanie rezerwy jąder lub przedwczesną niewydolność jąder [25, 26]. Należy podkreślić, że upośledzona płodność może mieć silny wpływ na jakość życia pacjentów, wpływając na dobrostan seksualny, tożsamość i poczucie własnej wartości [27]. Zwracano uwagę, że rodzice i dorośli mężczyźni, którzy przeżyli chorobę nowotworową w dzieciństwie, bardzo żałują, ponieważ procedury zachowania płodności nie były omawiane przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia, a ponad 75% osób, które przeżyły raka w dzieciństwie, wyraziło chęć posiadania dzieci w przyszłości [28]. Oogeneza to złożony proces wytwarzania komórek jajowych (oocytów) w jajnikach, który rozpoczyna się jeszcze przed narodzeniem i trwa aż do momentu dojrzewania płciowego. W czasie oogenezy, komórki macierzyste w jajnikach przechodzą szereg podziałów mitotycznych i mejozy, w wyniku których

powstają komórki jajowe. Ostatecznie, jedna z tych komórek zostaje uwalniana z jajnika w procesie owulacji i może być zapłodniona przez plemniki w przypadku zapłodnienia [29]. Istnieje wiele artykułów na temat wpływu choroby nowotworowej na jajniki, ale mimo świadomości ogólnoustrojowego wpływu choroby nowotworowej, ciężko znaleźć artykuły, w których jednoznacznie przedstawiono by dowody naukowe, że rak bezpośrednio wpływa na oogenezę. Istnieją jednak badania udowadniające, że leczenie raka, takie jak chemioterapia i radioterapia, wpływa na ilość i jakość komórek jajowych [30, 31].

4. Wpływ leczenia onkologicznego na płodność

Celem leczenia onkologicznego jest zmniejszenie namnażania komórek o wysokim potencjale proliferacyjnym przy użyciu metod chemicznych lub fizycznych (w zależności od wyboru rodzaju terapii). Każda forma leczenia onkologicznego będzie negatywnie wpływać na funkcjonowanie jajników i macicy u kobiet oraz jąder u mężczyzn. Wpływać będzie także na przysadkę mózgową i osie hormonalne podwzgórze-przysadka-gonady u obu płci.

Chemioterapia

U młodych kobiet wybór rodzaju terapii zależy jest od typu nowotworu, wieku pacjentki i jej stanu. Toksyczność chemioterapii zależy jest głównie od rodzaju leku oraz jego dawki całkowitej i podawanej w danym cyklu leczenia. Mechanizm działania chemioterapii polega na wpływie na DNA komórek, czego celem jest zahamowanie zdolności do podziału. Stosowanie leków onkologicznych oprócz wpływu na komórki nowotworowe wpływa także na zdrowe narządy, w tym jajniki [32]. Konsekwencją użycia leków onkologicznych, a w szczególności prokarbazyny lub cyklofosfamidu, może być przedwczesne wygasanie czynności jajników (POI) i bezpłodność [33]. U mężczyzn w związku z działaniem chemioterapii na komórki szybko dzielące się, plemniki są w szczególności narażone na niepożądane działanie chemioterapeutyków. Środki alkilujące takie jak cyklofosfamid i busulfan, należące do środków najbardziej toksycznych, obniżają płodność nawet u 60% pacjentów, a 68% spośród bezpłodnych pacjentów nie odzyskuje płodności przez 20 lat [34, 35]. Środki na bazie platyny, takie jak karboplatyna i cisplatyna są równie gonadotoksyczne, ale wiążą się z korzystniejszym powrotem spermatogenezy u 80% pacjentów w ciągu 8 lat od zaprzestania stosowania cisplatyny [36].

Radioterapia

Wpływ radioterapii na zdolność reprodukcyjną zależy jest od całkowitej dawki promieniowania i schematu frakcjonowania, naświetlanego narządu oraz wieku pacjenta [37]. Leczenie promieniowaniem uszkadza pęcherzyki jajnikowe prowadząc do apoptozy komórek, co powoduje wyczerpanie rezerwy jajnikowej oraz bliznowacenie podścieliska prowadząc do zaniku narządu [38]. Młode kobiety mogą być mniej podatne na uszkodzenie jajników ze względu na większą rezerwę jajnikową niż kobiety starsze [39]. Radioterapia miednicy i jamy brzusznej przyczynia się do występowania w wieku późniejszym nieregularnych miesiączek oraz zwiększonego ryzyka poronień i porodów przedwczesnych, a także wcześniejszego o około 10 lat wystąpienia menopauzy [40, 41]. U mężczyzn radioterapia wpływa na komórki Leydiga, spermatogenezę i spermatogonia i te są najbardziej wrażliwe na promieniowanie. Jądra są wrażliwe nawet na najmniejsze dawki promieniowania. Dawka promieniowania większa od 6 Gy przyczynia się do trwałej bezpłodności. Zastosowanie promieniowania w wyższych dawkach może przyczynić się do zachwiania osi podwzgórze-przysadka-gonady i wymagać będzie leczenia androgenami [9].

Chirurgia

Chirurgiczne leczenie raka może mieć szeroki zakres negatywnych skutków dla funkcji seksualnych i potencjału płodności. Operacje zaotrzewnowe i radykalne w obrębie miednicy mogą uszkodzić gałęzie nerwu sromowego, sploty lędźwiowo-współczulne, miednicowe, podbrzuszne, a także może dojść do uszkodzenia nasieniowodów i w konsekwencji spowodować zaburzenia erekcji i ejakulacji [42-45]. Podczas preparowania węzłów chłonnych zaotrzewnowych (During retroperitoneal lymph node dissection - RPLND) z powodu raka jądra, pozazwojowe nerwy współczulne i splot podbrzusny pokrywające aortę mogą być narażone na uszkodzenie, co może skutkować zaburzeniami czynności płciowych polegającymi na braku wytrysku nasienia lub wytryskiem wstecznym u nawet 89% pacjentów [46]. Podobnie u mężczyzn, którzy przechodzą radykalną operację z powodu nowotworów niezwiązanych z jądrami, takich jak naciekający mięśnie rak pęcherza moczowego, mięsak zaotrzewnowy, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy i rak jelita grubego, często rozwijają się przejściowe lub trwałe zaburzenia wytrysku i erekcji pomimo nowoczesnych technik zachowania funkcji seksualnych [47-51].

Niektóre rodzaje operacji u nastolatków z rakiem jądra, którzy przechodzą jednostronną orchidektomię, mogą mieć zakłóconą produkcję i obniżone parametry nasienia po samej operacji, jednak u większości z nich powraca normalna spermatogeneza, jeśli dalsze leczenie nie jest potrzebne [52]. U kobiet wycięcie jajników lub

histerektomia całkowita trwale wpływa na ich płodność [53]. Procedury dotyczące pęcherza, jelita grubego i odbytnicy mogą upośledzać zdolność kobiety do donoszenia ciąży [39]. Niektóre procedury chirurgiczne mogą być konieczne do usunięcia opornych na chemioterapię zmian w macicy i miejsc przerzutów oraz do leczenia ciężkich powikłań. Histerektomia jest zalecana, gdy zmiana jest zlokalizowana w macicy. Utrata płodności jest głównym problemem młodych kobiet. Badania wykazały, że oszczędzająca resekcja zmian w macicy z powodu ciążowej neoplazji trofoblastu jest dobrze tolerowana, co stanowi alternatywę dla zachowania płodności. Resekcja oszczędzająca zmiany macicy może jednak zwiększać ryzyko rozsiewu i nawrotu nowotworu, dlatego bezpieczeństwo onkologiczne musi być zrównoważone. Istnieje kilka przypadków udanej ciąży i porodu po tej operacji. Jednocześnie kontrowersje budzi ryzyko pęknięcia macicy. [54] Jeśli jest to możliwe, należy wybrać leczenie zachowawcze w celu zachowania funkcji rozrodczych. Wiele stowarzyszeń medycznych zgodziło się, że pracownicy ochrony zdrowia powinni omawiać z pacjentami i ich rodzicami możliwości postępowania celem ochrony płodności przed wdrożeniem leczenia onkologicznego [55]. Przed wyborem techniki zachowania płodności kluczowe jest zebranie szczegółowego wywiadu, dokładne badanie fizykalne oraz ocena dojrzewania płciowego w skali Tannera. Swobodna rozmowa z pacjentem również jest istotna, gdyż zalecenia lekarzy mają silny wpływ na wybór techniki zachowania płodności przez pacjentów [56].

5. Metody zachowania płodności wśród dzieci i młodzieży płci żeńskiej

Kriokonserwacja zarodków i dojrzałych oocytów. To technologie, których skuteczność wynosi 40–70% u dorosłych kobiet w wieku poniżej 35 lat, które nie chorują na raka. Niestety, wskaźniki sukcesu u nastolatków i osób, które przeżyły raka, są mniej znane. Technologie wspomaganego rozrodu (Assisted reproductive technologies - ART) wymagają pacjentki po okresie dojrzewania, które mogą zostać poddane stymulacji jajników gonadotropinami. Po stymulacji dojrzałe komórki jajowe są następnie zbierane i poddawane kriokonserwacji z zapłodnieniem lub bez do wykorzystania w przyszłości. Niestety, stymulacja i pozyskanie jajników wymagają średnio 12 dni i mogą nie być możliwe do wykonania w przypadku pacjentek wymagających pilnego rozpoczęcia leczenia, takich jak osoby cierpiące na białaczkę czy chłoniaka [57-59].

Kriokonserwacja oocytów. W przypadku dzieci płci żeńskiej po okresie dojrzewania, standardem postępowania jest kriokonserwacja oocytów. Jednakże, metoda ta jest bardziej inwazyjna i czasochłonna w porównaniu z kriokonserwacją u pacjentów płci męskiej, ponieważ wymaga wcześniejszej stymulacji jajników za pomocą wielokrotnych hormonalnych wstrzyknień antagonistów GnRH [60]. Stymulacja hormonalna powinna rozpocząć się drugiego lub trzeciego dnia cyklu miesięczkowego i trwać średnio 12 dni. Po tym czasie, wykonuje się przepochwowe pobranie oocytów, na ogół pod narkozą lub w znieczuleniu. Cały proces trwa około 14 dni, a leczenie raka można rozpocząć kilka dni później [61]. Należy jednak pamiętać, że kriokonserwacja oocytów nie jest najlepszym wyborem w przypadku nowotworów hormonozależnych, takich jak rak piersi, ponieważ estrogen i jego metabolity odgrywają istotną rolę w ich patogenezie [62].

Supresja jajników. Jest procedurą, która nie powinna być stosowana, gdy leczenie raka już się rozpoczęło. Jednakże, w przypadku pacjentek po okresie dojrzewania, rozsądną opcją ochrony płodności podczas leczenia raka może być supresja jajników przy pomocy terapii agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH-a). Chociaż jest to nadal procedura eksperymentalna, kilka badań wskazuje, że działania te mogą zmniejszyć toksyczny wpływ na jajniki poprzez zmniejszenie wydzielania FSH i LH z przysadki mózgowej. Jednakże, jest to kontrowersyjny temat i istnieją obawy dotyczące możliwego efektu zaostrenia, który może skutkować wzrostem poziomu steroidów płciowych, prowadząc w konsekwencji do krwawienia [63].

Kriokonserwacja tkanki jajnika. Dla pacjentek przed lub po okresie dojrzewania, które wymagają pilnego leczenia, kriokonserwacja tkanki jajnika jest obecnie uważana za najlepszą opcję [64-66]. Ta metoda nie wymaga czasochłonnej stymulacji jajników i polega na chirurgicznym usunięciu tkanki jajnika, po czym fragmenty kory jajnika są poddawane kriokonserwacji. Ważne jest, żeby przeprowadzić ocenę histologiczną w celu wykluczenia przerzutów do jajników [63]. W razie potrzeby przechowywane fragmenty mogą być rozmrażane i wszczepione do pozostałego jajnika, co może przywrócić ich funkcję endokrynologiczną i płodność, umożliwiając naturalne poczęcie. W przeszłości kriokonserwacja tkanki jajnika była uważana za metodę eksperymentalną, jednak obecnie jest to standard opieki [67].

Ooforopeksja. Jedną z opcji dla pacjentek przed okresem dojrzewania oraz po okresie dojrzewania, które wymagają pilnego leczenia, jest przeszczep tkanki jajnika, znany również jako ooforopeksja. Jest to zabieg chirurgiczny, polegający na przeniesieniu jajników do innej lokalizacji w celu ochrony przed radioterapią.

Zwykle jest wskazany u pacjentek, u których planowane jest napromienianie miednicy mniejszej. Polega on na przeniesieniu fragmentów jajnika poza pole promieniowania, zamiast ich kriokonserwacji. Można je przenieść lokalnie, na przykład na przeciwległą stronę lub boczną ścianę miednicy, jak i do obszarów odległych, takich jak tkanka podskórna przedramienia oraz przestrzeń zaotrzewnowa jamy brzusznej. Po zakończeniu leczenia jajniki wracają do pierwotnego położenia, aby umożliwić powrót funkcji rozrodczych [68]. Transpozycje jajników to techniki, których skuteczność sięga 90% u kobiet <40 lat [69]. Jednak kilka badań wskazuje na niedostateczne wykorzystanie tych technik, które często można wykonać w połączeniu z innymi metodami. Metody te mogą chronić przed promieniowaniem, ale są nieskuteczne w przypadku chemioterapii. Wskaźniki powodzenia zależą od wieku pacjenta, dawki promieniowania, miejsca transpozycji i tego, czy stosuje się jednocześnie chemioterapię. Należy jednak zauważyć, że jest to procedura eksperymentalna, a jej wskaźnik powodzenia nie zawsze jest najlepszy ze względu na rozproszenie promieniowania [70].

6. Metody zachowania płodności wśród dzieci i młodzieży płci męskiej

Złotym standardem jest metoda kriokonserwacji nasienia, która stosowana jest u pacjentów w trakcie okresu dojrzewania, w 3 lub 4 stadium według skali Tannera, o objętości jąder 10-12ml, u których możliwe jest zebranie nasienia przy pomocy masturbacji lub elektrostymulacji [71]. Warunkiem możliwości wykorzystania tej metody jest spełnienie przez nasienie szeregu kryteriów, takich jak na przykład ruchliwość plemników. Kriokonserwowane nasienie może być następnie wykorzystane do zapłodnienia wewnątrzmacicznego, in vitro lub iniekcji do cytoplazmy (ICSI - Intracytoplasmatic Sperm Injection) [72]. Ponadto należy poinformować pacjentów o szkodliwych skutkach procesu kriokonserwacji, który może prowadzić do zmniejszenia koncentracji, ruchliwości i integralności DNA plemników.

W przypadku pacjentów, którzy nie rozpoczęli dojrzewania płciowego lub u których nie jest możliwe osiągnięcie wytrysku albo ejakulat nie spełnia warunków koniecznych do kriokonserwacji nasienia możliwa jest technika kriokonserwacji tkanki jąder. Jest to technika inwazyjna, polegająca na wykonaniu biopsji. W populacji pacjentów pediatrycznych technika ta wciąż jest w fazie rozwoju i wymaga eksperymentalnych technik umożliwiających rozwój i dojrzewanie spermatogonialnych komórek macierzystych [73].

7. Utrudnienia dla oncofertility

Pomimo rozwoju idei zachowania płodności przed leczeniem onkologicznym oncofertility wciąż napotyka na wiele trudnień, zwłaszcza w populacji pacjentów pediatrycznych. Podstawową barierą są braki wiedzy odnośnie możliwości zachowania płodności wśród świadczeniobiorców i ich rodzin. Zwiększenie świadomości problemu zwłaszcza wśród pracowników ochrony zdrowia i edukacja pacjentów są niezbędne [74,75]. Kolejne trudnienia wynikać mogą z dostępności świadczeń i ich wysokiego kosztu, zwłaszcza, że część terapii wciąż jest eksperymentalna [76]. Kolejnym utrudnieniem mogą być kwestie związane z koniecznością podjęcia szybkiej decyzji przed wdrożeniem leczenia, któremu często towarzyszy stres i niepokój, a także kwestie etyczne i religijne [73,77]. Należy pamiętać, że leczenie niepłodności nie jest leczeniem stanu zagrożenia życia, a leczeniem planowym. Wciąż nie są powszechne procedury komu i w jakim przypadku zastosować daną technikę zachowania płodności [78].

8. Aktualne zalecenia

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami, z których ostatnie wydane zostało w 2022 przez Oncology Association of Bosnia and Herzegovina za złoty standard u chłopców uważa się kriokonserwację nasienia z powodu jej bezinwazyjności i względnej prostoty. Kriokonserwacja oocytów u dziewcząt jest najlepszą opcją dla dziewcząt po okresie dojrzewania, natomiast ooforepeksja jest metodą mniej skuteczną [79]. W Polsce istnieje kilka instytucji, które zajmują się tematyką oncofertility, jak na przykład Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie lub Fundacja Oncofertility, które zajmują się profesjonalnym poradnictwem, wykonaniem zabiegów i bankowaniem nasienia i komórek jajowych.

9. Wnioski

Oncofertility to dziedzina medycyny, która łączy onkologię i medycynę reprodukcyjną w celu zapewnienia pacjentom z chorobami nowotworowymi szansy na posiadanie biologicznego dziecka w przyszłości. W pracy przedstawione zostały różne metody ochrony płodności, w tym konwencjonalne i eksperymentalne, jak również interdyscyplinarne podejście do leczenia pacjentek. Ochrona płodności powinna być rozważana już na etapie diagnostyki i planowania leczenia. Wprowadzenie wczesnych strategii onkologicznych, które uwzględniają

potencjalne skutki uboczne dla płodności pacjentów, może pomóc w zachowaniu opcji rozrodu w przyszłości. Oncofertility wymaga interdyscyplinarnej współpracy między różnymi dziedzinami medycyny. Współpraca między onkologami, lekarzami medycyny reprodukcyjnej i specjalistami w zakresie genetyki, psychologii i etyki jest kluczowa dla skutecznej opieki nad pacjentkami. Wymaga również dalszych badań naukowych i rozwoju technologicznego, aby udoskonalać istniejące metody i rozwijać nowe, skuteczniejsze i bezpieczniejsze sposoby ochrony płodności.

10. Disclosures

Authors received no financial support for this study.
The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Steliarova-Foucher, E.; Colombet, M.; Ries, L.A.G.; Moreno, F.; Dolya, A.; Bray, F.; Hesselning, P.; Shin, H.Y.; Stiller, C.A.; Bouzbid, S.; et al. International incidence of childhood cancer, 2001–2010: A population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 719–731.
- [2] Balcerska A. Epidemiologia chorób nowotworowych u dzieci. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 61–63.
- [3] Phillips, S.M.; Padgett, L.S.; Leisenring, W.M.; Stratton, K.K.; Bishop, K.; Krull, K.R.; Alfano, C.M.; Gibson, T.M.; deMoor, J.S.; Hartigan, D.B.; et al. Survivors of childhood cancer in the United States: Prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2015, 24, 653–663.
- [4] Armenian, S.H.; Landier, W.; Hudson, M.M.; Robison, L.L.; Bhatia, S.; on behalf of the COG Survivorship and Outcomes Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Survivorship and outcomes. *Pediatr. Blood Cancer* 2013, 60, 1063–1068.
- [5] Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon 2020, France
- [6] Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 83-103.
- [7] Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 556–567.
- [8] Parker C, Milosevic M, Panzarella T i in. Prognostyczne znaczenie liczby limfocytów naciekających guz w nasieniaku jądra w I stopniu zaawansowania leczonym przez obserwację. *Eur J Rak* 2002; 38 :2014-9. 10.1016/S0959-8049(02)00235-6
- [9] Bică O, Sârbu I, Ciongradi CI. Pediatric and adolescent oncofertility in male patients—from alpha to omega. *Genes (Basel)* 2021; 12: 701.
- [10] Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012;166:765-78. 10.1530/EJE-11-0984
- [11] Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59:4493-501.
- [12] Campos CA, Bowen AJ, Han S, et al. Cancer-induced anorexia and malaise are mediated by CGRP neurons in the parabrachial nucleus. *Nat Neurosci* 2017;20:934-42. 10.1038/nn.4574
- [13] Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, et al. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod* 2003;18:2089-92. 10.1093/humrep/deg412
- [14] Marmor D, Elephant E, Dauchez C, et al. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer* 1986;57:1986-7. 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<1986::AID-CNCR2820571017>3.0.CO;2-W
- [15] Viviani S, Ragni G, Santoro A, et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991;27:1389-92. 10.1016/0277-5379(91)90017-8

- [16] Bhongade MB, Prasad S, Jiloha RC, et al. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. *Andrologia* 2015;47:336–42. doi: 10.1111/and.12268
- [17] Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat. Res.* 1974;59:665–678. doi: 10.2307/3574084.
- [18] Jeruss J.S., Woodruff T.K. Preservation of Fertility in Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:902–911. doi: 10.1056/NEJMra0801454.
- [19] Little J.B. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2000;21:397–404. doi: 10.1093/carcin/21.3.397.
- [20] Dickinson B.C., Chang C.J. Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nat. Chem. Biol.* 2011;7:504–511. doi: 10.1038/nchembio.607.
- [21] Agarwal A., Said T.M. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: A clinical approach. *BJU Int.* 2005;95:503–507. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05328.x.
- [22] Antal Z., Sklar C.A. Gonadal function and fertility among survivors of childhood cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2015;44:739e49. doi: 10.1016/j.ecl.2015.08.002.
- [23] Howell S., Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 1998;27:927e43. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70048-7.
- [24] Bahadur G., Ozturk O., Muneer A., Wafa R., Ashraf A., Jaman N., Patel S., Oyede A.W., Ralph D.J. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum. Reprod.* 2005;20:774–781. doi: 10.1093/humrep/deh671.
- [25] van Alphen M.M., van de Kant H.J., de Rooij D.G. Depletion of the spermatogonia from the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat. Res.* 1988;3:473–486. doi: 10.2307/3577244.
- [26] Meistrich M.L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013;100:1180–1186. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.010.
- [27] Crawshaw M. Psychosocial oncofertility issues faced by adolescents and young adults over their lifetime: A review of the research. *Hum. Fertil.* 2013;16:59–63. doi: 10.3109/14647273.2012.733480.
- [28] Reinmuth S., Liebeskind A.K., Wickmann L., Bockelbrink A., Keil T., Henze G., Borgmann A. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence—Results of a Berlin survey. *Klin. Padiatr.* 2008;220:159–165. doi: 10.1055/s-2008-1073143.
- [29] Sánchez F, Smitz J. Molecular control of oogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Dec;1822(12):1896–912. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.013. Epub 2012 May 24. PMID: 22634430
- [30] Anderson R.A., Brewster D.H., Wood R., Nowell S., Fischbacher C., Kelsey T.W., Wallace W.H.B. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: A population-based analysis. *Hum. Reprod.* 2018;33:1281–1290. doi: 10.1093/humrep/dey216.
- [31] Di Tucci C, Galati G, Mattei G, Chinè A, Fracassi A, Muzii L. Fertility after Cancer: Risks and Successes. *Cancers (Basel).* 2022 May 19;14(10):2500. doi: 10.3390/cancers14102500. PMID: 35626104; PMCID: PMC9139810
- [32] Tarasiewicz M, Martynowicz I, Knapp P, Siczynski P. "Oncofertility" procedures in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;25(3):144–149. English. doi: 10.5114/pedm.2019.87710. PMID: 31769272
- [33] Overbeek A., van den Berg M.H., van Leeuwen F.E., Kaspers G.J., Lambalk C.B., van Dulmen-den Broeder E. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 2017;53:10–24. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.006.
- [34] Buchanan JD, Fairley KF, Barrie JU. Return of spermatogenesis after stopping cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1975;2:156–7. doi: 10.1016/S0140-6736(75)90059-8

- [35] Aslam I, Fishel S, Moore H, et al. Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. *Hum Reprod* 2000;15:2154-9. 10.1093/humrep/15.10.2154
- [36] Brydøy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2010;58:134-40. 10.1016/j.eururo.2010.03.041
- [37] Halpern JA, Das A, Faw CA, Brannigan RE. Oncofertility in adult and pediatric populations: options and barriers. *Transl Androl Urol* 2020; 9: S227-S238.
- [38] Rinaldi VD, Hsieh K, Munroe R, Bolcun-Filas E, Schimenti JC. Pharmacological inhibition of the DNA damage checkpoint prevents radiation induced oocyte death. *Genetics* 2017; 206: 1823-1828.
- [39] Waimey KE, Smith BM, Confino R, Jeruss JS, Pavone ME. Understanding fertility in young female cancer patients. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24: 812-818.
- [40] Fukunaga H, Yokoya A, Prise KM. A brief overview of radiation-induced effects on spermatogenesis and oncofertility. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 805.
- [41] Rousset-Jablonski C, Chevillon F, Dhedin N, Poirot C. [Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer]. *Bull Cancer* 2016; 103: 1019-1034.
- [42] Foster RS, Bennett R, Bihrlé R, et al. A preliminary report: postoperative fertility assessment in nerve-sparing RPLND patients. *Eur Urol* 1993;23:165-7; discussion 168. 10.1159/000474587
- [43] Beck SD, Bey AL, Bihrlé R, et al. Ejaculatory status and fertility rates after primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2010;184:2078-80. 10.1016/j.juro.2010.06.146
- [44] Lange MM, van de Velde CJ. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011;8:51-7. 10.1038/nrurol.2010.206
- [45] Eveno C, Lamblin A, Mariette C, et al. Sexual and urinary dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *J Visc Surg* 2010;147:e21-30. 10.1016/j.jviscsurg.2010.02.001
- [46] Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999;80:249-55. 10.1038/sj.bjc.6690347
- [47] Terrone C, Cracco C, Scarpa RM, et al. Supra-ampullar cystectomy with preservation of sexual function and ileal orthotopic reservoir for bladder tumor: twenty years of experience. *Eur Urol* 2004;46:264-9; discussion 269-70. 10.1016/j.eururo.2004.03.006
- [48] Heyn R, Raney RB, Jr, Hays DM, et al. Late effects of therapy in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *J Clin Oncol* 1992;10:614-23. 10.1200/JCO.1992.10.4.614
- [49] T Rague J, Varda BK, Wagner AA, et al. Delayed Return of Ejaculatory Function in Adolescent Males Treated With Retroperitoneal Lymph Node Dissection and Adjuvant Therapy for Paratesticular Rhabdomyosarcoma. *Urology* 2019;124:254-6. 10.1016/j.urology.2018.10.030
- [50] Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2001;88:1501-5. 10.1046/j.0007-1323.2001.01904.x
- [51] Lim RS, Yang TX, Chua TC. Postoperative bladder and sexual function in patients undergoing surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open resection of rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2014;18:993-1002. 10.1007/s10151-014-1189-x
- [52] Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol* 2001;165:93-6. 10.1097/00005392-200101000-00023

- [53] Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 105-117
- [54] Wang X, Yang J, Li J, Zhao J, Ren T, Feng F, Wan X, Xiang Y. Fertility-sparing uterine lesion resection for young women with gestational trophoblastic neoplasias: single institution experience. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):43368-43375. doi: 10.18632/oncotarget.14727. PMID: 28108735; PMCID: PMC5522152.
- [55] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001. 10.1200/JCO.2018.78.1914
- [56] Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880-9. 10.1200/JCO.2002.07.175
- [57] Donnez J., Dolmans M.-M. Fertility preservation in women. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1657–1665. doi: 10.1056/NEJMra1614676.
- [58] Coyne K., Purdy M., O'Leary K., Yaklic J.L., Lindheim S.R., Appiah L.A. Challenges and considerations in optimizing ovarian stimulation protocols in oncofertility patients. *Front. Public Health.* 2014;2:246. doi: 10.3389/fpubh.2014.00246.
- [59] Salama M., Anazodo A., Woodruff T. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: A multidisciplinary oncofertility approach. *Ann. Oncol.* 2019;30:1760–1775. doi: 10.1093/annonc/mdz284.
- [60] Porcu E, Cipriani L, Dirodi M, et al.. Successful pregnancies, births, and children development following oocyte cryostorage in female cancer patients during 25 years of fertility preservation. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 1429.
- [61] Teresa A, Santos A, Sousa G. Recomendações clínicas para a preservação da fertilidade no doente oncológico. Available from: <https://www.spmr.pt/attachments/recom-spmr.pdf>.
- [62] Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, et al.. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018; 109: 478-485.e2.
- [63] Appiah LC, Fei YF, Olsen M, Lindheim SR, Puccetti DM. Disparities in female pediatric, adolescent and young adult oncofertility: a needs assessment. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1-14.
- [64] Dolmans MM, Marotta ML, Pirard C, Donnez J, Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. *J Ovarian Res* 2014; 7: 80.
- [65] Takae S, Furuta S, Iwahataa H, et al.. Cryopreservation of paediatric ovarian tissue with an updated version of the Edinburgh criteria for appropriate patient selection. *Reprod Biomed Online* 2022; 44: 667-676.
- [66] Madeleine van der Perk ME, van der Kooi ALLF, van de Wetering MD, et al.. Oncofertility care for newly diagnosed girls with cancer in a national pediatric oncology setting, the first full year experience from the Princess Máxima Center, the PEARL study. *PLoS One* 2021; 16: 1-18.
- [67]. Committee P, Society A. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019; 112: 1022-1033.
- [68] Burns KC, Hoefgen H, Strine A, Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer* 2018; 124: 1867-1876.
- [69] Bisharah M., Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: An underused procedure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003;188:367–370. doi: 10.1067/mob.2003.38.

- [70] Lau GA, Schaeffer AJ. Current standing and future directions in pediatric oncofertility: a narrative review. *Transl Androl Urol* 2018; 7: S276-S282.
- [71] Salsman JM, Yanez B, Snyder MA, et al.. Attitudes and practices about fertility preservation discussions among young adults with cancer treated at a comprehensive cancer center: patient and oncologist perspectives. *Support Care Cancer* 2021; 29: 5945-5955.
- [72] Mitchell RT, Williams SA. A fertile future: fertility preservation special series. *Reprod Fertil* 2022; 3: C1-C3.
- [73] Tran KTD, Valli-Pulaski H, Colvin A, Orwig KE. Male fertility preservation and restoration strategies for patients undergoing gonadotoxic therapies. *Biol Reprod* 2022; 107: 382-405.
- [74] Vadaparampil S, Quinn G, King L, Wilson C, Nieder M. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Educ Couns* 2008; 72: 402-410.
- [75] Glazer TS, Schulte F. Barriers to oncofertility care among female adolescent cancer patients in Canada. *Curr Oncol* 2022; 29: 1583-1593.
- [76] Boone AN, Arbuckle JL, Ye Y, Wolfson JA. How accurate is oncologist knowledge of fertility preservation options, cost, and time in female adolescents and young adults? *J Adolesc Young Adult Oncol* 2022.
- [77] Ramstein JJ, Halpern J, Gadzinski AJ, et al. Ethical, moral, and theological insights into advances in male pediatric and adolescent fertility preservation. *Andrology* 2017;5:631-39. 10.1111/andr.12371
- [78] Frederick NN, Klosky JL, Meacham LR, et al.. Infrastructure of fertility preservation services for pediatric cancer patients: a report from the Children's Oncology Group. *JCO Oncol Pract* 2021; 18: e325-e333.
- [79] Cerić T, Sokolović E, Hasanbegović B, et al.. The Oncology Association of Bosnia and Herzegovina's Recommendations for fertility preservation in oncologic patients. *Bosn J Basic Med Sci* 2022.