

Testiküler neoplazi veya lenfoproliferatif bozukluğu olan hastalarda semen kalitesi üzerine onkolojik tedavilerin etkileri

Di Bisceglie C, Bertagna A, Composto ER, et al. Asian J Androl. 2013 May 6; 15(3): 425-429.

Son 10 yılda kanser tedavisinde anlamlı bir gelişme olmakla birlikte kemo ve radyoterapinin gonodotoksik etkileri nedeni ile geçici veya kalıcı olarak fertiliteye etkileri olmaktadır.

İtalyada her yıl yaklaşık 15-39 yaş arasında 6500 erkekte kanser gelişmektedir. En sık %16 testis kanseri (10.2/100000) ve bunu Hodgkin ve nonhodgkin lenfoma izlemektedir. (5/100000 ve 6.2/100000). Yeni kanser tedavileri sayesinde kanser prognozları iyi yönde gelişmektedir. Platinyum ve derivatives kemoterapiler, RT (Radyoterapi) ve cerrahi tedaviler sayesinde 5 yıllık sağkalım TN (Testiküler Neoplazi)'de %90-95, Hodgkin lenfomada %92 ve Non-Hodgkin lenfomada %71 oranındadır.

Bununla birlikte germinal hematolojik kanserlerin kemo ve radyoterapi ile tedavi edilmesi ile birlikte artan sağkalıma infertilite artışı eşlik etmiştir. Doğrusu onkolojik tedavilerin hem germ hücreleri hem de Leydig hücreleri üzerine gonodotoksik etkileri bulunmaktadır. Ek bilgi olarak muhtemelen kanserin etkisine bağlı olarak anlamlı sayıda hastada (%20-50) tedavi öncesi spermatogenezis bozulmaktadır. Üç nedene bağlı olarak (başlangıç sperm sayısı, onkolojik tedavinin dozu ve şekli, hastanın yaşı) spermatogenezis düzelmesi uzun zaman almaktadır.

Bu bilgiler genç erkek hastalarda kansere bağlı üreme fonksiyon kaybını engelleme ve tedavi etme stratejilerini artırmıştır. Birçok ülkede sperm dondurma gonadotoksik tedaviler öncesi pratik bir uygulama olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı testiküler ve lenfoproliferatif kanserlerde kemo ve radyoterapinin seminal ve üreme hormonları üzerine etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada Ekim 2000 ile Nisan 2008 arasında Turin İtalyadaki San Giovanni Battista hastanesinde sperm dondurma merkezine başvuran 480 hasta 36 ay takipte tutulmuştur. 261 olgu testis kanseri (ort yaş+s.e.m.:27.9±0.6 yıl) orşiektomi sonrası evrelemede (pT1:%51, pT2:%44,

pT3:%5), 154 hasta (%59) testiküler neoplazi cerrahi tedavi grubu (TNCT) non seminomatöz grupta ve sadece KT (kemoterapi) ile tedavi edilmiştir (2-4 kür bleomisin, etoposid ve sisplatin). Diğer 107 hasta (%41) testiküler neoplazi radyoterapi (TNRT) grubu ise seminomdur ve RT ile tedavi edilmiştir (20-30 Gy dozundan doğrudan paraaortik /parakaval lenf nodları); 219 hasta lenfoproliferatif kanser (LD, ort.yaş±s.e.m.29,1±1.2 yıl). Bunların 125'i (%57) lenfoproliferatif kanser cerrahi (LDCT) tedavi grubu Hodgkin lenfoma ve sadece KT ile tedavi edilmiştir (4-6 kür doxorubicin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin); 94'ü (%43) lenfoproliferatif kanser radyoterapi (LDRT) grubu non hodgkin grubu ve KT (3-6 kür siklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednizolon/prednizolon + B hücreli lenfomada ritucimab) ile RT (30-36 Gy dozunda doğrudan toraks veya abdomene) ile tedavi edilmişlerdir. Hastalarda tedavi sonucu ejakulasyon üzerine zararlı bir etki izlenmedi.

Çalışmaya benzer hastalıktaki hastaları ve karşılaştırılabilir tedavileri (sadece KT/RT veya ikisi beraber) alan hastalar dahil edildi. Testis kanseri olanlarda RPLND (retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu) yapılan veya izleme alınanlar veya testis kanseri ve lenfoproliferatif kanserde nüks nedeni ile ikinci basamak tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalarda semen parametreleri (sperm konsantrasyonu, hızlı hareketlilik ve sperm morfolojisi) birlikte hormon düzeyleri (FSH, LH, Testosteron, inhibin B) semen dondurmadan önce ve kanser tedavisinin 6, 12, 18, 24 ve 36 aylarında ve tedavi sonrası ölçüldü.

Seminal ve hormonal parametreler takipte her grup için ve gruplar arası karşılaştırıldı. İstatistiksel analizle karşılaştırılmayan örnekler arasında Mann-Whitney non-parametrik testi, karşılaştırılabilenlerde Wilcoxon testi kullanıldı.

Dört grup karşılaştırıldığında TNCT grubu en az sperm

konsantrasyonuna sahiptir. LDCT ve LDRT benzer seviyelerde ve diğer ikisinden daha yüksek değerlere sahiptir. TNRT en yüksek FSH seviyesine sahiptir. Diğer üç grupta FSH seviyeleri eşit izlenmiştir. Bazal inhibin B seviyeleri LDCT ve LDRT gruplarında diğer iki gruba göre daha yüksek izlenmiştir.

TNRT grubunda da 36 haftalık takip boyunca sperm konsantrasyonunda değişiklik olmamaktadır. FSH 6 ayda yükselmekte ve 12. ayda bazal seviyeye dönmektedir. İnhibin B de 12. ayda anlamlı azalma izlenmektedir.

LDCT grubunda 6 ve 12. ayda sperm konsantrasyonunda azalma olmakta, 18, 24 ve 36 aylarda iyileşme gerçekleşmektedir. FSH seviyeleri 6, 12 ve 24. aylarda artmaktadır. İnhibin B 6 ayda azalmakla birlikte diğer aylarda istatistiksel bir değişim izlenmemektedir.

LDRT grubunda sperm konsantrasyonunda 6 ve 12. aylarda azalma izlenmekte, 18, 24 ve 36 aylarda bazal seviyeye dönmektedir. FSH 6 ayda artmakta ve 18, 36 aylarda bazal seviyeye düşmektedir. İnhibin B 6 ayda azalmakta ve 18 ayda bazal seviyeye dönmektedir.

Dört gruptaki hormonal ve seminal parametreler karşılaştırıldığında TNCT grubunda en az sperm konsantrasyonu 6 ve 12. aylarda izlenmiştir.

TNCT ve LDCT gruplarında 24 ay öncesinde FSH yükselmektedir. TNRT ve LDRT gruplarında 12 ve 18-36. aylarda FSH bazal seviyeye dönmektedir. İnhibin B 4 grupta da 6, 12, 18, 24. aylarda benzerdir, 36. ayda TNCT de TNRT ye göre daha fazla düşüş izlenmiştir.

Kanser veya kanser tedavisi kalıcı veya geçici olarak fertilitiyi etkilemektedir. Bu çalışmada bazal FSH seviyeleri ve sperm parametrelerinde testiküler kanserlerde lenfoproliferatif kanserlere göre daha fazla bir bozulma

izlenmiştir. En az sperm konsantrasyonu TNCT grubunda izlenmiştir. TNRT grubunda TNCT grubuna göre daha yüksek FSH seviyesi izlenmiştir çünkü TNCT grubunda non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde b-HCG nin FSH inhibisyonu artmıştır. Diğer taraftan bazal inhibin B seviyeleri LDCT ve LDRT de diğer iki gruba göre yüksektir.

Yatay ve dikey çalışmalarda, bazı yazarlar germ hücreli tümörlü hastalarda KT sonrası hormonal dalgalanmayı değerlendirmiştir. KT sonrası Leydig hücreleri fonksiyonlarını 60. ayda düzeltebilmektedir. Bu arada %68 hastada FSH yükselmesi, spermatogenezisteki bozulmanın steroidogenezistekinden fazla olduğunu göstermektedir. Gandini ve ark. 166 testis tümörlü hastada tedavi öncesi sperm parametreleri, tümör histotipleri, tedavi ve tedavi sonrası spermatogenezis üzerine etkilerini araştırmışlardır. KT alan 71 hastada sperm parametrelerinde anlamlı bozulma izlenmiştir. En önemli bozulma tedavi sonrası 3. ayda izlenmiştir. RT alan 95 hastada tedavi sonrası 6. haftada en fazla düşüş izlendi.

Bu çalışmada; TNCT, LDCT ve LDRT gruplarında 6 ve 12. ayda sperm konsantrasyonunda anlamlı azalma izlendi. TNRT grubunda anlamlı değişim izlenmedi. Sperm motilite ve morfolojisinde 4 grupta fark izlenmedi. Kanser tedavisi alan hastalarda 18. ayda sperm konsantrasyonunda düzelme izlendi.

Bu çalışmada KT ve RT'nin, semen kalitesi ve seks hormon profili üzerine etkisi olduğu doğrulanmıştır. Sperm konsantrasyonu tedavi sonrası 18. ayda düzelmekle beraber, vaka bazlı öngörü imkanı yoktur.

Çeviri

Dr. Serhat Özgün, Uzm. Dr. Okan Baş, Uzm. Dr. Fatih Hızlı
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği