

# Testis kanseri hastalarında sperm koruma

## Sperm preservation in patients with testicular cancer

Dr. Mehmet Kazım Asutay, Dr. İlker Tinay, Dr. Cem Akbal

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Derlemenin Amacı:** Kanser tedavisinde hayatta kalma oranları kadar hayat kalitesi de önemlidir. Testis kanseri tedavisi sonrası hayatta kalan hastalarında infertilite, hayat kalitesini belirleyen önemli bir faktörlerden biridir. Bu derlemede güncel literatür eşliğinde testis tümörlü hastalarda sperm koruma ve infertilite konusu incelenmiştir.

**Yeni bulgular:** Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda tedavi öncesi ortalama sperm parametreleri, normal popülasyona göre daha kötü bulunmuştur. Bunun yanında uygulanan tedavi metodlarının germ hücrelerinde yol açtığı hasar, bu hasta grubunda infertiliteyi önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir. İnfertilite oranının azaltılmasında sperm koruma önemli rol oynamaktadır. Sperm koruma orşiektomi öncesi ya da adjuvan tedavi uygulamalarından önce yapılabilirdiği gibi, özellikle azospermik hastalarda sperm koruma amacıyla orşiektomi ile eş zamanlı testiküler sperm ekstraksiyonu (ONCO-TESE) ya da mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (Mikro-TESE) uygulamaları tercih edilebilecek alternatif metodlardır.

**Sonuç:** Testis kanseri hastalarında orşiektomi öncesi ya da sırasında sperm koruma, infertilite oranlarının azaltılması ve hayat kalitesinin korunması açısından önemlidir ve tüm hastalara önerilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** testis kanseri, infertilite, sperm koruma

İletişim (✉): cakbal@gmail.com

**T**estis kanseri, özellikle de testis kaynaklı malign tümörlerin %95'ini oluşturan germ hücreli tümörler, 15 ile 34 yaş arasındaki genç erkeklerde en sık görülen solid tümörlerdir (1). Modern tedavi yöntemleri ile testis kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda kür sağlanabilmektedir.

Kanser tedavisi altındaki genç erişkin erkek hastalarda fertilitate konusu önemli bir stress kaynağıdır ve hayat kalitesini belirleyici faktörlerden biridir (2,3). Tedavi sonrası yüksek sağkalım oranlarına sahip testis kanserinde de, tedavi sonrası hayat kalitesine dair durumlar önem kazanmakta ve fertilitate yaşam kalitesi ile ilgili önemli bir faktör olarak önümüze gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, kanser tedavisi gören genç erkeklerin çocuk sahibi olma oranlarının yaşlılarına göre nerdeyse yarı yarıya daha az olduğu bildirilmiştir (4). Testis kanserli hastalarda infertilite, uygulanan tedavilerin de önemli bir yan etkisidir ve tedavi sırasında fertilitateyi mümkün olduğunca

### ABSTRACT

**Aim:** Quality of life issues are as important as survival rates in cancer treatment. Infertility is one of the factors that is crucial for the quality of life in testicular cancer survivors. Here in this review we address the sperm preservation in patients with testicular cancer.

**New findings:** Semen parameters of patients diagnosed with testicular cancer are found worse than normal population. Moreover, germ cell damage caused by treatment methods leads to infertility, which becomes a major health problem among these patients. Sperm preservation plays a great role for reducing infertility rates. If the patient is azospermic testicular sperm extraction (TESE) or microscopic testicular sperm extraction (micro TESE) are alternative methods to be used at the same time with orchiectomy for sperm preservation.

**Conclusion:** Sperm preservation in patients with testicular cancer is important to decrease infertility rates and to preserve the quality of life. Patients with testicular cancer should be advised for sperm preservation techniques.

**Key words:** testicular cancer, infertility, sperm preservation

korumak gerekmektedir. Bu hasta grubunda fertilitate oranlarının tanı anında bile yaşlılarına göre daha az olması, tedavi öncesi ya da sırasında sperm korumanın ne denli gerekli ve önemli olduğunu göstermektedir.

Bu derlemede testis kanseri tanısı olan hastalarda infertilite nedenleri, sperm koruma endikasyonları ve teknikleri güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

### Testis kanseri ve tedavilerinin sperm parametreleri üzerindeki etkileri

Yapılan çalışmalarda testis kanseri tanısı alan hastalarda ilk tanı anında %25 ile 75 arasında değişen oranlarda düşük sperm konsantrasyonları saptandığı ve normal sağlıklı kontrollere oranla ortaça sperm konsantrasyonlarının da %40'a varan oranlarda daha düşük

*“Yapılan çalışmaların sonuçları gözönüne alındığında, farklı tedavi modalitelerinin spermatogenez üzerindeki etkileri nedeniyle testis kanseri tanısı olan hastalar uygulanacak tedaviler sonrasında infertil kalabilecekleri ve sperm koruma metodları hakkında bilgilendirmeleri gerekmektedir.”*

saptandığı bildirilmiştir (5,6). Orşiektomi sonrası sperm sayımlarında azalma olsa da, testis kanserinin başarılı tedavisinin ardından bu değerlerde artışlar saptanabilmektedir (7, 8).

Diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi testis kanserinde de güncel tedavi protokolleri ile, uygulanan tedavinin etkililiğinin artırılması ve istenmeyen etkilerinin azaltılması hedeflenmektedir. Testis kanserinin farklı

*“Testis kanseri hastalarında sperm kriyoprezervasyonu için kullanılacak sperm örneği; masturbasyon, epididimal aspirasyon, post-ejakülasyon idrarından sperm elde edilmesi, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve micro-TESE gibi yöntemlerle elde edilebilmektedir. Ancak kriyoprezervasyon için standart uygulama kemoterapi öncesi ejakülasyon ile elde edilen spermatozoaların kullanılmasıdır.”*

alt tiplerinde ve evrelerinde kullanılan sistemik kemoterapi, retroperitona yönelik radyoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu gibi yöntemler hastaların önemli bir kısmında hem sperm kalitesini olumsuz etkilemekte hem de seksüel disfonksiyona neden olmaktadır (9).

Testis kanseri nedeniyle uygulanan sistemik kemoterapi ajanları hem Sertoli hücrelerini hem de Leyding hücrelerini etkilemekte ve spermatogenezi baskılamaktadırlar. Tedavi sonrasında sperm sayılarındaki iyileşmeler kısıtlıdır ve kullanılan ajanlara, uygun doza ve uygulama sürelerine göre de farklılık gösterebilmektedir. Reiter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 1 seminom tanısı konan ve orşiektomi sonrası tek doz karboplatin ile tedavi edilen hastaların takiplerinde normospermi oranlarının %35'ten %68'e yükseldiği bildirilmiştir (8). Ancak yüksek riskli evre 1 non-seminomatöz germ hücreli testis kanserli hastalarda sisplatin bazlı BEP kemoterapisinin değerlendirildiği MRC TE 17 çalışmasının sonuçlarında sperm parametrelerinde iyileşme saptanmadığı bildirilmiştir (10). Bu konudaki referans çalışmalardan biri olan Lampe ve arkadaşlarının çalışmasında ise; sisplatin bazlı kemoterapi sonrasında 2. ve 5. yıllarda yapılan takiplerde hastaların %48 ve %80'inde sperm sayımlarında artış saptanmış ve yine hastaların %22 ve %58'inin normal sperm sayılarına ulaştıkları bildirilmiştir (11).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, testis kanseri nedeniyle uygulanan sistemik kemoterapi uygulamalarının kalıcı spermatogenez bozukluğuna yol açma potansiyeli vardır ve özellikle FSH değerleri yüksek seyreden, yüksek doz sisplatin tedavi gören ve tedavi öncesi düşük sperm sayılarına sahip hastalar uzun-dönem infertilite açısından artmış riske sahip hastalardır (12).

Evre 1 ve bazı evre 2a seminom tanısı alan hastalarda adjuvan infradiafragmatik radyasyon tedavisi uygulanması tedavi seçenekleri arasındadır. Bu hastalarda diğer testisin işlem sırasında bir kurşun kalkan ile korunması, o testisi radyasyonun etkilerinden kısmen koruyabilmektedir (12, 13). Centola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, radyoterapi uygulaması sırasında gonadal korumaya rağmen 28 ile 90 cGy arasında değişen oranlarda testiküler radyasyon dozları saptanmıştır (14). Radyoterapi uygulanan hastaların takiplerinde özellikle tedavisi sonrasındaki 1. yılda sperm sayımlarında azalmalar saptanmakta ancak bu sayımlar tedavinin 2. ve 3. yıllarında dereceli olarak iyileşmektedir (12, 15). Nalesnik ve arkadaşları, 8 yıllık

*“Sperm koruma sadece testis kanseri tanısı alan hastalar için değil, başta hematolojik maligniteler olmak üzere kanser tanısı konan ve spermatogenezi baskılayıcı ajanlarla tedavisi planlanan hastalar için de günümüzde sıklıkla önerilen bir yöntemdir.”*

takip sonucunda hastaların %56'sında normal sperm konsantrasyonlarının saptandığını ve %64'ünün yardımcı üreme teknikleri olmadan çocuk sahibi olduklarını bildirmişlerdir (16).

Yapılan çalışmaların sonuçları gözönüne alındığında, farklı tedavi modalitelerinin spermatogenez üzerindeki etkileri nedeniyle testis kanseri tanısı olan hastalar uygulanacak tedaviler sonrasında infertil kalabilecekleri ve sperm koruma metodları hakkında bilgilendirmeleri gerekmektedir.

### **Testis kanserinde sperm koruma sonuçları**

Testis kanseri hastalarında sperm kriyoprezervasyonu için kullanılacak sperm örneği; masturbasyon, epididimal aspirasyon, post-ejakülasyon idrarından sperm elde edilmesi, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve micro-TESE gibi yöntemlerle elde edilebilmektedir. Ancak kriyoprezervasyon için standart uygulama kemoterapi öncesi ejakülasyon ile elde edilen spermatozoaların kullanılmasıdır (17).

Gelişmiş güncel sperm koruma tekniklerinin olumlu etkilerine rağmen sperm kriyoprezervasyonunun, çözünme sonrası bakılan sperm parametrelerini etkilediği ve sperm kalitesini azalttığı bilinmektedir ancak yapılan çalışmalarda etkilenme oranlarının testis kanseri tanısı alan hastalar ile normal erkek popülasyon arasında belirgin bir fark göstermediği bildirilmiştir (18, 19).

Sperm koruma sadece testis kanseri tanısı alan hastalar için değil, başta hematolojik maligniteler olmak üzere kanser tanısı konan ve spermatogenezi baskılayıcı ajanlarla tedavisi planlanan hastalar için de

*“Sperm korunması hakkında belirtilen tüm bu uygulamalara karşın hastalar olası başarısızlıklar hakkında da bilgilendirilmelidir.”*

günümüzde sıklıkla önerilen bir yöntemdir (20). Bu konudaki en geniş seriyi sahip olan Bizet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser tedavisi öncesi sperm koruma işlemi uygulanan 1080 hastanın verileri 15 yıllık takip süresince incelenmiştir ve çalışmaya dahil edilen hastaların %41'i testis kanseri tanısı alan hastalardır (20). Çalışmada tedavi öncesi korunan spermelerin kullanıldığı yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastaların %46,8'inde başarılı olunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarında sperm koruma yönteminin yüksek oranda başarı sağladığı görülmüştür. Karşın, tedavi öncesi saklanan sperm örneklerinin kullanılma oranının oldukça düşük olduğu (%6,3) da dikkati çekmektedir (20).

Daha önce de belirttiğimiz gibi kriyoprezervasyon için standart uygulama tedavi öncesi ejakülasyon ile elde edilen spermelerin kullanılmasıdır ancak yakın tarihli çalışmalar önemli bir grup hastanın planlanmış kemoterapi öncesi tümör etkisi ile tetiklenmiş azospermi nedeniyle bu işlem için uygun olmadıklarını bildirmektedir (17, 21).

Azospermik hastalarda testisten mikrodiseksiyon yöntemiyle sperm bulunması ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi önemli bir tedavi alternatifidir (22). Non-obstrüktif azospermili hastalarda açık biyopsi ile alınan sperm örneklerinde aspirasyonla alınan örneklerle göre daha fazla sayıda spermatozoa hücrelerine rastlanıldığı bilinmektedir (23)). Mikro-diseksiyon yöntemiyle gerçekleştirilen micro-TESE yönteminde geleneksel TESE yönteminden farklı olarak sadece gelişmiş seminifer tübüllerin alınması bu yöntemi daha avantajlı kılmaktadır.

Testis kanseri tanısı alan ve azospermik ya da ileri derecede oligoastenoteratospermik olduğu saptanan hastalarda uygulanan onkolojik mikro-TESE yönteminde (onco-TESE),

yüksek inguinal radikal orşiektomi uygulamasının ardından testis vücut dışına alınmakta ve TESE işlemi vücut dışında uygulanmaktadır (24). Onco-TESE uygulamalarına ait sonuçlar halen daha vaka serileri düzeyindedir ancak olumlu sonuçlar bildirilmektedir (17, 24, 25).

Sperm korunması hakkında belirtilen tüm bu uygulamalara karşın hastalar olası başarısızlıklar hakkında da bilgilendirilmelidir. Huddart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada testis tümörü nedeniyle tedavi almış (kemoterapi, radyoterapi ve ya her ikisi birden) hastalarda, yardımcı üreme tekniklerinin de kullanılmasına rağmen hastaların %18'inde infertilite probleminin devam ettiği gözlenmiştir (26). Normal populasyonda infertilite oranının %6 olarak kabul edildiği göz önüne alınırsa, testis tümörü hastalarında sperm korunması başarısız olma ihtimaline rağmen akılcı bir seçenek olarak görünmektedir.

Kanser hastalarında sperm korunması hakkındaki kanuni düzenlemeler sosyal güvenlik uygulamaları:

Ülkemizde 6.3.2010 tarihinde yayınlanan “Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkındaki yönetmeliğin” 18. maddesinin 11. fıkrasında “belirtilen tıbbi zorunluluk halleri dışında üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanması yasak olduğu” bildirilmiş ve erkekler için belirlenen zorunlu haller arasında; “Kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar veren tedaviler öncesinde” ve “Üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine

*“Normal populasyonda infertilite oranının %6 olarak kabul edildiği göz önüne alınırsa, testis tümörü hastalarında sperm korunması başarısız olma ihtimaline rağmen akılcı bir seçenek olarak görünmektedir.”*

*“Testis kanseri tanısı alan hastalarda uygulanacak tedaviler öncesi sperm koruma teknikleri, infertilite oranlarının azaltılması ve hayat kalitesinin korunması açısından önemlidir ve tüm hastalara önerilmelidir.”*

yalı açacak olan ameliyatlar (testislerin alınması vb.) öncesinde” belirtilmiştir (27).

Bu düzenlemeye rağmen ülkemizde onkolojik hastalarda sperm koruma yöntemlerinin ödemesi sağlık güvencesi kapsamında değildir. Sperm korumanın sağlık güvencesi kapsamında olmamasına karşın, resmi gazetede yayınlanan 2005 mali yılı bütçe uygulama talimatı tedavi yardımı yönetmeliğinde “infertilite problemi olan devlet memurları; resmi sağlık kurulu raporu ile yardımcı üreme yöntemleri yardımı kullanılarak çocuk sahibi olabileceklerini belgelendirmeleri halinde ücretsiz olarak yardımcı üreme tekniklerinden yararlanabilirler” açıklaması bulunmaktadır (28). Görüldüğü üzere uygulamada çelişkili gözükürken bu durum, özellikle düşük sosyoekonomik kesimden gelen hastaların bu olası şansı sahip olamamalarına yol açmaktadır. Bu nedenle ilgili hasta grubunun maduriyetinin giderilmesi için ilgili meslek örgütlerinin çalışmalarına ve sağlık bakanlığının düzenlemelerine ihtiyaç duyulmaktadır.

## Sonuç

Testis kanseri hastalarında güncel tedavi yöntemleri ile ulaşılan yüksek sağkalım oranları tedavi sonrası hayat kalitesinin önemini gündeme getirmektedir. Infertilite testis kanseri hastalarında tedavi sonrası hayat kalitesini etkileyen başlıca faktörlerden biri olarak göze çarpmaktadır. Testis kanseri tanısı alan hastalarda uygulanacak tedaviler öncesi sperm koruma teknikleri, infertilite oranlarının azaltılması ve hayat kalitesinin korunması açısından önemlidir ve tüm hastalara önerilmelidir.

## Kaynaklar

1. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Ver 1.2013 Testicular Cancer
2. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 2002;10(8):579-600.
3. Schover LR. Motivation for parenthood after cancer: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):2-5.
4. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):287-302.
5. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(3):941-7.
6. Gilligan T. Testicular Cancer Survivorship. *Hematol Oncol Clin N Am* 2011;25(3):627-39.
7. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999;161(3):822-6.
8. Reiter WJ, Kratzik C, Brodowicz T, et al. Sperm analysis and serum folliclestimulating hormone levels before and after adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Urology* 1998;52(1):117-9.
9. Bokemeyer C. Current trends in chemotherapy for metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Oncology* 1998;55(3):177-88.
10. Dearnaley DP, Fossa SD, Kaye SB, et al. Adjuvant bleomycin, vincristine and cisplatin (BOP) for high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumours: a prospective trial (MRC TE17). *Br J Cancer* 2005;92(12):2107-13.
11. Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(1):239-45.
12. Lambert SM, Fisch H. Infertility and testis cancer. *Urol Clin N Am* 2007;34(2):269-77.
13. Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, et al. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer* 1982;50(2):337-40.
14. Centola GM, Keller JW, Henzler M, et al. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 1994;15(6):608-13.
15. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990;18(2):117-25.
16. Nalesnik JG, Sabanegh ES, Eng TY, et al. Fertility in men after treatment for stage 1 and 2a seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27(6): 584-8.
17. Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, Yamada S, Ogata S, Mizusawa Y, Matsumoto Y, Okamoto E, Koikeguchi S, Shiotani M. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia* 2013; 45(2):107-10.
18. Agarwal A, Tolentino MV Jr, Sidhu RS, et al. Effect of cryopreservation on semen quality in patients with testicular cancer. *Urology* 1995;46(3):382-9.
19. Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, et al. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology* 1999;54(5):894-9.
20. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, Grillo JM, Karsenty G, Metzler-Guillemain C, Perrin J. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online* 2012;24(3):321-30.
21. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, et al: Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998;25(2):224-33.
22. Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* 1998;4(4):439.
23. Friedler S, Raziel A, Strassburger D et al. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum. Reprod* 1997;12(7):1488-93.
24. Binsaleh S, Sircar K, Chan PT. Feasibility of simultaneous testicular microdissection for sperm retrieval and ipsilateral testicular tumor resection in azoospermic men. *J Androl* 2004;25(6):867-71.
25. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. Onco-tese<sup>®</sup>: testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology* 2003;61(2):421-5.
26. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, Dearnaley DP. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005;93(2):200-7.
27. <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100306.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100306.htm>
28. Akbal C, Tinay I, Tavukçu HH, Tarcan T, Şimşek F. Yardımcı üreme tekniklerine yönelik yeni yönetmelik sonrası değişen üro-androloji hasta profili ve bunun kliniğe yansımaları. *Türk Üroloji Dergisi* 2007;33(2):161-4.