

Testis kanserli hastalarda sistemik kemoterapi ile ilişkili yan etkiler

Chemotherapy related adverse events in patients with testicular cancer

¹Dr. Özgür Tanrıverdi, ²Dr. Bülent Karabulut

¹Muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Muğla

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Testis tümörleri erkeklerde tüm kanserlerin %1'ini oluşturur ve bunların %95'i germ hücrelidir. Germ hücreli tümörlerin yarısından fazlası tanı anında ileri evrededir. Sisplatin bazlı kombinasyon tedavileri ile ileri evre hastalıkta bile %70-80'lere varan kür oranları bildirilmektedir. Buna karşın testis kanserli hastalarda kemoterapötik ilaçların önemli erken ve geç dönem toksisite bulundurmaktadır. Bu toksik etkiler; sistemik kemoterapi tamamlandıktan sonra başlayabilir ya da persistan hale gelebilir ve böbrek fonksiyon bozuklukları, nörotoksikite, pulmoner fibroz, vasküler olaylar ve gonadal fonksiyon bozukluklarını içerir. Bu yazıda testis kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişen sık yan etkilerin etyopatogenik mekanizmaları, klinik özellikleri, tedavileri ve önleme yöntemleri derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Testis kanseri, yan etki, toksisite, kemoterapötik ilaçlar

ABSTRACT

Testicular tumors are 1% of all malignancies at men and 95% of them have germ cell origin. About half of the germ cell tumors are advanced stage at the time of diagnosis. Approximately 70 to 80% of cure rates were reported with cisplatin-based combination therapy even for advanced disease. Nevertheless chemotherapeutic agents in patients with testicular cancer have many serious early and late toxicities. These toxic effects may either persist or present long after the end of systemic chemotherapy and involve the renal function disorders, neurotoxicity, pulmonary fibrosis, vascular adverse events, and gonadal dysfunction. In this paper, etiopathogenic mechanisms, clinical characterisations, treatment and prevention methods of the side effects due to chemotherapeutic drugs that are used in the treatment of testicular cancer were reviewed.

Key words: Testicular cancer, adverse effect, toxicity, chemotherapeutic drugs

İletişim (✉): bulent.karabulut@ege.edu.tr

Testis kanseri erkeklerdeki tüm kanserlerin %1'ini, ürogenital kanserlerin ise yaklaşık %5'ini oluşturur. Tüm testis kanserlerinin %95'i germ hücrelerinden köken alır ve germ hücreli testis tümörleri (GHTT) 20-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen malign tümördür (1).

Testis tümürlü hastaların yaklaşık yarısı tanı anında ileri evrededir. Diğer solid tümörlerle karşılaştırıldığında, testis kanseri yaygın metastatik hastalık bile olsa kür şansına sahiptir. Orşiektomi ile birlikte uygulanan sisplatin bazlı kemoterapi ile 1970'li yıllarda elde edilen %20 civarındaki kür oranı, 1977 yılından sonra sisplatin ve bleomisin eklenmesi ile belirgin olarak artmıştır. Daha sonraki yıllarda tedaviye karboplatin, etoposid, ifosfamid ve paklitaksel gibi diğer kemoterapötik ilaçların eklenmesi ile kür oranı %80'leri aşmıştır (1-3).

Elde edilen yüksek kür oranları ve uzun sağ kalım süreleri nedeni ile kemoterapi verilen testis kanserli hastalarda uzun dönemde kemoterapötik ilaçlar ile ilgili toksik yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu yan etkilerden en sık görülenleri kemik iliği süpresyonu, nefrotoksikite, nörotoksikite, kardiyovasküler yan etkiler, pulmoner toksisite, infertilite ve ikincil primer kanser gelişme riskidir.

Bu yazıda, testis kanserli hastalarda verilen kemoterapötik ilaçlar ile ilişkili erken ve geç dönemde ortaya çıkan yan etkilerin etyopatogenik mekanizmaları, klinik özellikleri, prevansiyon yaklaşımları ve tedavi seçenekleri derlenmiştir.

Kemik iliği toksisitesi

Testis kanserli hastaların sistemik tedavisinde en sık görülen yan etki kemik iliği süpresyonudur ve bu durum hastaların yaklaşık %40-50'sinde kısa sürelidir. Yapılan çalışmalarda, 3-4 siklüs BEP (bleomisin-etoposid-sisplatin) rejimi verilen testis kanserli hastalardaki nötropenik ateş gelişme riski %5-25 olarak saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda, bleomisin yerine ifosfamid verilerek uygulanan VIP rejiminin ve yüksek dozda uygulanan tedavilerin febril nötropeni sıklığını anlamlı oranda artırdığı gösterilmiştir. Testis kanserli hastalarda nötropenik ateş, pulmoner toksisiteden sonra, tedaviyle ilişkili ölümlerin halen en sık ikinci nedenini oluşturur. Granülosit koloni stimüle edici büyüme faktörleri ve profilaktik antibiyotik kullanımı bu riski azaltmaktadır, ancak her hastada rutin olarak kullanımı önerilmez (4).

Renal toksisite

Sisplatin, testis kanseri tedavisinde ortaya çıkan nefrotoksiteden sorumlu olan kemoterapötik ilaçtır ve bu durum sisplatinin klinik pratikteki kullanımını önemli oranda sınırlar. Yapılan çalışmalarda, sisplatin ile ilişkili nefrotoksitenin etyopatogenezinde birden fazla faktörün rol oynadığı bildirilmiştir. Bu mekanizmalardan başlıcaları; renal kan akımındaki azalma, renal vasküler dirençteki artış, ilacın tubüler hücre DNA'sına olan etkisi nedeni ile gelişen tubüler fonksiyon bozukluğu (özellikle proksimal tubüllerde), tubüler hücrelerdeki Na-K ATP'az aktivitesinin inhibisyonu, mitokondriyal bozukluklar, oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin salınımı, peroksidasyona karşı koruyucu enzimlerin aktivitelerinde azalma ve renin-angiotensin-aldosteron sistemindeki değişiklikler olarak sayılabilir. Böbrek fonksiyonları üzerine etki eden en önemli faktörün tedavide verilen toplam sisplatin dozu olduğu bildirilmiştir (5-7).

Sisplatin ile ilişkili nefrotoksitenin erken dönemlerinde tubüler hasar ön plandadır. Birçok hayvan çalışmasında, sisplatin verildikten sonraki ilk üç saat içerisinde böbrek kan akımında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durumu 48-72 saat sonra ortaya çıkan proksimal tubüler hasar ve artmış renal vasküler direnç takip eder. Tubüler hasara bağlı olarak gelişen artmış Na, K, Ca ve Mg atılımı klinikte kendisini hiponatremi, hipokalemi ve hipomagnezemi ile gösterir. Sonraki aşamada glomerüller hasar ve glomerüler fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Genellikle 72-96 saat içerisinde glomerüler filtrasyon oranında azalma olduğu görülmüştür. İdrarla atılan albumin miktarında artış, serum üre düzeylerinde yükselme ve kreatinin klirensindeki düşme eğilimi glomerüler hasar ile doğrudan ilişkilidir (6-9).

Hastaların yaklaşık %25'inde, sisplatin tedavisinden sonra ortaya çıkan azotemi, bu ilacın verilmesini takip eden 1-2 hafta içerisinde normale döner. Birçok çalışmada, glomerüler filtrasyon hızındaki bu ani düşüşün, sisplatin tedavisi kesildikten sonraki aylar ve yıllar içerisinde daha fazla kötüleşmediği bildirilmiştir. Buna karşın, yüksek dozlarda ve birden fazla sisplatin tedavisi uygulanan hastalarda nadiren de olsa kalıcı böbrek yetersizliği ortaya çıkabilir. Yapılan gözlemler sisplatin ile tedavi edilen kanserli hastalarda ileri yaş, böbrek bölgesine uygulanan radyasyon tedavisi ve alkol kullanımının renal toksisite riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (9).

Sisplatin infüzyonundan önce ve sonra NaCl içeren sıvılarla yapılan yeterli hidrasyon tedavisi ve mannitol kullanımı renal toksisiteyi belirgin olarak azaltabilir. Yapılan bir çalışmada, sıvı tedavisine eklenen furosemidin mannitole göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Amifostin, bir organik tiyofosfattır ve serbest oksijen radikallerini bağlayarak nefrotoksite gelişimini önler. Bir çok çalışmada, bu molekülün sisplatin ile ilişkili kümülatif nefrotoksiteyi azalttığı gösterilmiştir (10). Sisplatin ile tedavi edilen hastalarda radyokontrast maddeler, antibiyotikler ve analjezikler gibi nefrotoksik ajanların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Sisplatin ile ilişkili nefrotoksitenin önerilen spesifik bir tedavisi yoktur.

Nörotoksisite

Testis kanserli hastalarda görülen periferik sinir hasarı ve ototoksisite sıklıkla sisplatin ile ilişkilidir. Vinka alkaloidleri de nörotoksitede önemli bir yer tutar. Sisplatin ile ilişkili nöropatide asıl patogenik mekanizmanın dorsal kök gangliyonlarındaki hasar olduğu bildirilmiştir. Periferik etkiler klinik olarak parestezi, dizestezi, pozisyon ve vibrasyon hissinde bozukluk ile karakterize distal sensoriyel nöropati ile ortaya çıkar, motor üniteler relatif olarak korunmuştur. Sıklıkla doz ile ilişkili "eldiven-çorap" tarzında duysal nöropati ile karakterizedir. Düşük ayak ile karakterize ciddi sensori-motor nöropati oldukça nadir görülür ve yine nadiren kuadripareziye ilerleyebilir. Tüm hastaların %80'inde gelişen parestezi en sık görülen klinik bulgudur (7, 11).

Bazı çalışmalar tedavi tamamlandıktan sonra periferik nöropatik bulguların subjektif olarak sürdüğünü göstermiştir. Bu çalışmaların bir tanesinde, tedavisi tamamlanan testis kanserli hastaların %43'ünde periferik nöropati ile ilgili semptomların 6-12 yıl boyunca devam ettiği bildirilmiştir (12). Nörofizyolojik çalışmalar asemptomatik hastalarda yaklaşık %50-76 oranında periferik sinir hasar olduğunu göstermiştir (13). Vinblastin alan hastalarda da nöropati nadir de olsa görülebilir ve vinblastinin etoposid ile değiştirilmesi nöropati sıklığını azaltır (7).

Sisplatin bazlı tedavi otonom sinir sistemi üzerine de etki edebilir. Kemoterapi sonrası görülen postural hipotansiyon en sık görülenidir. Tedavi gören hastaların %4 ile %26'sında parasempatik sinir sistemi disfonksiyonu görülmesine karşın, sempatik sinir sistemine ait hasar henüz bildirilmemiştir (14).

Sisplatinle bağlı ototoksisite hastaların %28-70'inde yüksek frekanslı seslerin (4-8 kHz) işitilmesinde azalma ile ortaya çıkar ve kümülatif sisplatin dozuyla ilişkilidir. Buna karşın, bazı yazarlar işitme bozuklukları ile sisplatin dozu arasında anlamlı bir ilişki kuramazken, beş günlük BEP rejiminin üç günlük uygulamaya göre daha az işitme kusuru yaptığı bildirilmiştir (7, 15). Diğer bir yan etki Corti organı hasarıdır ve kendisini klinikte tinnitus ile gösterir (7). İleri yaş, serum kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dl'den fazla olması ve öncesinde işitme kusurunun bulunması sisplatinle bağlı ototoksisite riskini artırır. Hastaların çoğunda işitme kaybı açısından rutin takip ve odiyometri ile değerlendirme önerilmez. Oldenburg ve ark. (16) tarafından yapılan bir çalışmada, testis kanserinden iyileşen hastalarda uzun süre sonra ortaya çıkan toksik etkiler ile glutatyon S-transferaz (GST) polimorfizmi arasında bir ilişki kurulmuştur. Geniş hasta serisi içeren çalışmalarda, sisplatin ile tedavi edilen testis kanserli hastalarda ortaya çıkan parestezi, Raynaud fenomeni ve tinnitusun GST-M1, P1 ve T1 genotipik polimorfizm ile ilişkili olduğu savunulmuştur (16).

Kardiyovasküler toksisite

Sisplatin ve bleomisin içeren tedavi verilen testis kanserli hastaların bir kısmında erken dönemde bir takım akut kardiyovasküler yan etkiler gelişebilir. Bu yan etkiler arasında, sisplatin tedavisinden sonraki ilk haftalarda gelişen angina pectoris, miyokard enfarktüsü, arteriyel oklüzyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, geçici iskemik atak ve inme sayılabilir (7, 11). Bu yan etkilerin görülme sıklığı ile ilgili bilgiler net değildir. Fakat testis kanseri nedeni ile kemoterapi alan hastalarda en sık görülen vasküler yan etkinin Raynaud fenomeni olduğu bildirilmiştir (7, 17).

Raynaud fenomeni, bleomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda daha sık görülmesine karşın, tek ajan bleomisin verilen hastalarda da nadir değildir. Bazı çalışmalar, Raynaud fenomeni patogenezini platin ile ilişkili hipomagnezeminin damar düz kası tonusu üzerine olan etkisi ile açıklamaya çalışır. Üzerinde durulan diğer bir mekanizma otonom sinir sistemindeki hasardır. Buna karşın Raynaud fenomeni ile ilgili etyopatogenik mekanizma henüz net değildir (7, 17).

Vogelzang ve ark. (18) ait bir çalışmada, vinblastin ve bleomisin alan hastaların yaklaşık %21'inde Raynaud fenomeni geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, sisplatinin

“Sistemik tedavi verilen testis kanserli hastaların, özellikle tedaviden 10 yıl sonra, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri yönünden takip edilmesi önerilir.”

bu kombinasyona eklenmesi ile Raynaud fenomeni sıklığının yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir. Raynaud fenomeni tanısına yönelik kullanılan provakatif testlerin temel alındığı bazı klinik çalışmalarda, asemptomatik hastalarda bile soğuk uyarana abartılı bir vazospastik yanıtın olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, Raynaud fenomenine ait başlangıç belirti ve bulguların kemoterapi-den ortalama 10 ay sonra ortaya çıktığı belirtilmiştir fakat semptomların ne kadar sürdüğü halen belirsizdir. Diğer bazı çalışmalarda, Raynaud fenomeni semptomlarının, hastaların %25'inden fazlasında tedaviden 10-20 yıl sonra da devam ettiği gösterilmiştir. Sisplatin ve bleomisin ile kombinasyon tedavisinde kullanılan vinblastinin etoposid ile değiştirilmesi Raynaud fenomeni sıklığını azaltmamıştır (19-21).

Birçok prelinik çalışmada sisplatin ve bleomisinin *in vitro* olarak endotelial hasara yol açtığı gösterilmiştir (7). Sisplatin bazlı kemoterapi verilen 67 testis kanserli hastayı içeren bir çalışmada, sisplatin tedavisini takiben ilk 10 haftada yapılan gözlemlerde; tedaviden sonraki serum von Willebrand faktörü düzeylerinde ve karotis intima media kalınlıklarında tedavi öncesine oranla anlamlı bir artış olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlar kardiyovasküler toksisitede endotelial hasarın önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Endotelial hasarı destekleyen diğer bir moleküler bulgu, plasminojen aktivitesi inhibe eden faktör-1 düzeylerindeki artıştır (22, 23). Ayrıca bleomisin alan hastaların yaklaşık 1/3'ünde Raynaud fenomeni gözlenmesi, endotelial hasarın dışında altta yatan bir diğer mekanizmanın vasküler spazm olduğunu düşündürür (19). Raynaud fenomeni gelişen hastaların tedavisinde, bir kalsiyum kanal blokeri olan nidedipin ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Yüksek oranlarda kür şansı elde edilen testis kanserli hastaların yaşam sürelerindeki anlamlı uzama; uzun dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili çalışmaların artmasını sağlamıştır. Kemoterapi gören hastaların

yaklaşık 20 yıllık takiplerinde angina pektoris ve miyokard enfarktüsü görülme sıklığı %10 olarak bildirilmiştir (7). Bu çalışmalardan birisi 1992 yılında yapılmıştır ve bu çalışmada sisplatin bazlı kemoterapi alan testis kanserli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, daha önce tamamlanmış olan “Testicular Cancer Intergroup Study” kapsamındaki hastalara gönderilen ve kardiyak toksisiteyi değerlendiren 459 anket formunun 270'ine yanıt alınmıştır. Ortanca izlem süresi 5,1 yıl olan bu çalışmada, adjuvant tedavi verilen veya nüks nedeniyle palyatif kemoterapi alan hastalarda akut kardiyovasküler olayların gözlem kolundan farklı olmadığı saptanmıştır (24). Meinardi ve ark. (25) ait çalışmada, 1987'den önce kemoterapi almış ve en az 10 yıldır remisyonunda olan 87 testis kanserli hasta ile orşiektomi uygulanmış fakat kemoterapi verilmemiş, yaş ve izlem süresi açısından benzer özellikleri olan 40 hasta kardiyak olay sıklığı ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Kemoterapi alan testis kanserli hastalarda kardiyak olay sıklığının ve riskinin daha yüksek olduğu; ayrıca kemoterapi verilen hastaların dislipidemi, hipertansiyon gibi kardiyak risk faktörlerine daha fazla oranlarda sahip oldukları görülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda, kemoterapi verilen testis kanserli hastalarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük-dansiteli lipoprotein düzeyinde yükseklik, yüksek-dansiteli lipoprotein düzeyinde düşüklük) normal nüfusa göre yaklaşık 2-7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (7). Sagstuen ve ark. (26) ait bir çalışmada, tedavi edilen hastaların yaklaşık %32-82'sinde hiperlipidemisinin yeni geliştiği veya önceden olan lipid bozukluğunun kötüleştiği gözlenmiştir. Ayrıca, testis kanserinden iyileşen hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığının normal nüfusa oranla yaklaşık 7-10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Sistemik tedavi verilen testis kanserli hastaların, özellikle tedaviden 10 yıl sonra, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri yönünden takip edilmesi önerilir. Bu nedenle uygun kilonun korunması, glisemi, lipid profili ve kan basıncı regülasyonunun sağlanması ve sigaranın bırakılması bu hastalardaki en önemli hedeflerdir.

Pulmoner toksisite

Kemoterapi alan testis kanserli hastalarda görülen pulmoner toksisiteden bleomisin sorumludur. Bleomisine bağlı pulmoner toksisite nadirdir fakat testis kanserli hastalarda

tedaviye bağlı ölüm nedenlerinin en başında yer alır. Bir çok çalışmada, akciğer fibrozu gelişme sıklığının ilacın kümülatif dozu ile orantılı olarak %3 ile %40 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda 450-500 ünite üzerinde bleomisin tedavisi verilen hastalarda pulmoner toksisite riskinin %20'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (7, 11, 27). Bleomisin ile ilişkili pulmoner fibroz riskini artıran faktörler arasında ileri yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu, öncesinde tanı konulmuş olan akciğer hastalığı, eş zamanlı radyasyon tedavisi ve yüksek konsantrasyonlarda uygulanan oksijen tedavisi sayılabilir.

Bleomisine bağlı gelişen akciğer fibrozunun patogenezinde ilacın doğrudan toksik etkisine bağlı olarak açığa çıkan reaktif oksijen metabolitlerinin ve ortama göç eden lenfosit, makrofaj, nötrofil, eosinofil ve epitel hücrelerinden salınan sitokinlerin rol oynadığı gösterilmiştir (28).

Bleomisin ile ilişkili pulmoner toksisitenin klinik prezentasyonu bronşiolitis obliterans, organize pnömoni, eosinofilik hipersensitivite pnömonisi ya da interstisyel pnömoni şeklinde olabilir (7, 28). En sık görüleni diffüz pulmoner fibrozdur ve bleomisin tedavisi verilen hastaların yaklaşık %5'inde görülür. İnspirium süresinin uzaması en erken saptanabilen fizik muayene bulgusudur ve bu durumda tedavi hemen kesilmelidir. Kuru öksürük, nefes darlığı, ateş, takipne, siyanoz ve her iki akciğer bazalinde işitilen raller diğer belirtilerdir. Semptomların gelişmesi tedavinin kesilmesinden 1-3 ay sonraya kadar uzayabilir (7, 11).

Bleomisin ile ilişkili akciğer hasarının (özellikle diffüz pulmoner fibrozun) en önemli göstergesi karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) görülen azalmadır. Geç dönemde hipoksi ve hiperkapni gelişebilir. Posterior-anterior akciğer grafisinde ya da bilgisayarlı tomografide subplevral nodüller görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde en önemli bulgu azalmış vital kapasitedir ve restriktif akciğer hastalığı ile uyumlu sonuçlar gösterir (7). Solunum fonksiyon testi bleomisin tedavisi verildikten sonraki solunum fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılabilir. Ancak bleomisin uygulandıktan sonra ortaya çıkan asemptomatik pulmoner fonksiyon bozuklukları tedavi tamamlandığında sıklıkla normale döner. Ciddi ve semptomatik pulmoner toksisitenin tespitinde yeterli faydayı sağlamadığından rutin kullanımı önerilmez (7).

Sigara alışkanlığı pulmoner toksisite riskini önemli ölçüde artırır. Hastaların sigarayı bırakmaları gerektiği mutlaka vurgulanmalıdır.

“Kemoterapi verilen hastaların neredeyse tamamında oligospermi gelişir. Bunun nedeni kemoterapötik ilaçların spermatogenez ve leydig hücre fonksiyonları üzerine olan akut etkilerdir.”

Bazı durumlarda düşük FIO₂'de oksijen tedavisi uygulanabilir. Ayrıca sıvı desteği gerekirse kristalloidlerden ziyade kollodler tercih edilmelidir. Steroid tedavisi bleomisine bağlı pnömoni gelişen hastalarda etkilidir ve pulmoner fibroz gelişimini azaltabilir.

Bleomisin ile ilişkili diffüz pulmoner fibroz olgularında mortalite oranı %50 civarındadır (7). Asemptomatik hastaların erken dönemde tanınması, daha önce herhangi bir semptomu olmayan bir hastada tedavi sırasında ya da sonrasında yeni ortaya çıkan kuru öksürük veya nefes darlığı durumunda ilacın hemen kesilmesi çok önemlidir.

İnfertilite

Normal cinsel yaşam ve fertilitte, testis tümörlü hastaların genç yaşta olmaları, yüksek kür şansı ve uzun yaşam süreleri nedeniyle oldukça önem taşır. Testis kanserli hastalarda, tanı esnasında hastaların yaklaşık %80'inde oligospermi ve sperm anormallikleri vardır. Birçok çalışmada, tanı anında yaklaşık %10-35 hastanın infertil olduğu ve benzer yaştaki sağlıklı erkeklerle yapılan karşılaştırmada, infertilite ve anormal semen bulgularının yaklaşık 20 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (8, 29). Yeni tanı konulmuş hastalarda

“Tüm hastaların tedavi başlanmadan önce fertilitte yönünden bilgilendirilmesi oldukça önemlidir ve bu hastalara sperm kriyoprezervasyonu yöntemi mutlaka önerilmelidir.”

ve intratübüler germ hücre neoplazisi olan hastalarda, normal bireylerle karşılaştırıldığında spermatogenezin azalmış olduğu ve serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeylerinde belirgin bir artış saptandığı bildirilmiştir. Genel olarak testosteron ve adrenal androjenler kemoterapötik ilaçlardan etkilenmez (7, 30).

Oligosperminin etyopatogenezi net değildir. Bazı çalışmalar bu durumun otoimmün süreç (anti-sperm antikolları) veya spermatogenezde bozukluğa yol açan primer hormonal bozukluklar gibi çeşitli mekanizmalar ile ilgili olduğunu göstermiştir. Ayrıca standart modifiye, bilateral-retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLN) yapılan hastaların neredeyse tamamında retrograd ejakülasyon ortaya çıkar ve bu durum infertiliteye yol açar. Sinir koruyucu RPLN uygulanması retrograd ejakülasyon gelişme sıklığını belirgin şekilde azaltmaz (30).

Kemoterapi verilen hastaların neredeyse tamamında oligospermi gelişir. Bunun nedeni kemoterapötik ilaçların spermatogenez ve leydig hücre fonksiyonları üzerine olan akut etkilerdir. Sıklıkla germinal epitel hücrelerine doğrudan toksik etki gösterirler ve Leydig hücre sayısında azalmaya yol açarlar. Artmış serum gonadotropin düzeyi ve azospermi, hastaların büyük çoğunluğunda tedaviyi izleyen ilk 12 ay süresince görülür. Buna rağmen hastaların yaklaşık yarısında tedaviden sonraki ikinci yıl içinde bu toksik etkilerin düzeldiği görülür (31). Tedavisi altı aydan daha uzun süren hastalarda, 30 yaşından daha büyük olanlarda ve abdominal radyasyon tedavisi uygulananlarda spermatogenezin normale dönme olasılığı azalır (7). Bazı çalışmalarda, kemoterapi verildikten sonra hastaların bir kısmında persistan oligospermi, spermelerde şekil ve hareket bozuklukları olduğu bildirilmiştir. Roth ve ark. (32) ait retrospektif bir çalışmada, 229 hastadan sadece kemoterapi ile tedavi edilenlerin en az 1/3'ünün sağlıklı çocuk sahibi olduğu saptanmıştır. Kemoterapinin spermatogenez üzerine belirgin olumsuz etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan birisi olan Bohlen ve ark. (33) ait çalışmada, yüksek riskli evre I GHTT tanısı olan hastalara uygulanan 2 kür siplatin bazlı kemoterapinin fertilitte ve seksüel fonksiyonlara olumsuz bir etki göstermediği bildirilmiştir. Lampe ve ark. ait bir çalışmada, orşiektomi ve sisplatin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen 170 hastada spermatogenezin yeniden normale dönmesi olasılığının iki yıl için %48, beş yıl için %80 olduğu belirtilmiştir. En geniş hasta serisine sahip çalışmalardan birisi olan Huddart ve ark.

(34) ait çalışmada (n= 700), kemoterapi alan grupta serum FSH düzeyinde artış ve serum testosteron düzeyinde azalma saptanmıştır. Düşük testosteron düzeyine sahip hastaların daha düşük skorlarda cinsel, sosyal ve fiziksel fonksiyonlara sahip oldukları; ayrıca vücut kitle oranı ve ortalama kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada, sağlıklı çocuk sahibi olma oranı; kemoterapi alan grupta (n=272) yaklaşık %71, kemo-radyoterapi ve sadece radyoterapi uygulanan grupta (sırasıyla, n=81 ve n=158) yaklaşık %67 olarak saptanmışken, sadece orşiektomi yapılan hastalarda (n=189) bu oran %85 olarak bildirilmiştir.

Tüm hastaların tedavi başlanmadan önce fertilitte yönünden bilgilendirilmesi oldukça önemlidir ve bu hastalara sperm kriyoprezervasyonu yöntemi mutlaka önerilmelidir.

İkincil primer malignite gelişimi

Testis kanserinden iyileşen hastalarda normal nüfus ile karşılaştırıldığında ikinci primer kanser gelişme oranı %30 daha fazladır (7). Travis ve ark. (35) ait 40 576 hastayı içeren ve median takip süresi 11,5 yıl olan bir çalışmada, 30 yıldan daha uzun süre takip edilen toplam 2000 hastanın %5,6'sında ikincil bir solid tümör geliştiği görülmüştür. Solid tümörler ile ilgili yapılan Bokemeyer ve Schmoll'un geniş serisinde kemoterapi sonrasında sekonder solid tümör riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Buna karşın, radyasyon tedavisi ya da kemo-radyoterapi sonrası gastrointestinal malignite riski göreceli olarak artmaktadır ve bu risk 10 yıldan sonra en fazladır (36). Mide, mesane ve pankreas kanseri sıklıkla pür seminomatöz germ hücreli tümör tedavisi olarak uygulanan radyasyon tedavisiyle ilişkilidir. Kemoterapötik ilaçlarla bu ilişkinin net şekilde gösterildiği bir çalışma yoktur. Testis kanserli hastalarda mide kanseri en sık görülen ikincil gastrointestinal tümördür. Yumuşak doku sarkomları da nadir değildir ve sıklıkla radyasyon tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastaların %2-3'ünde diğer testiste metakron germ hücreli tümör ortaya çıkmaktadır ve bu hastalarda ikinci orşiektomiden sonra testosteron yerine koyma tedavisi gerekmektedir.

Testis kanserli hastaların tedavisinde kullanılan etoposidin ikincil primer maligniteye yol açtığı sıklıkla bildirilmiştir. Toplam 2000 mg/m² ve daha yüksek dozlarda etoposid verilen hastaların %0,5'inden az bir kısmında, 2400 mg/m²'den yüksek doz alanların %0,8-1,3'ünde ve 3000 mg/m²'den yüksek

doz alanların %6'sında kromozom 11q'da translokasyonla karakterize ikincil lösemi geliştiği görülmüştür. Benzer bir risk artışı miyelodisplastik sendrom için de geçerlidir. Siplatin ve etoposid ile tedavi edilen bu hastalarda ikincil lösemilerin ortaya çıkması için geçen süre kısadır ve ortalama 2-4 yıl olarak bildirilmiştir (7, 11). Nichols ve ark. (37) yaptıkları bir çalışmada, sisplatin ve bleomisine beraber konvansiyonel dozlarda etoposid verilen GHTT tanılı 337 hastanın median 4,9 yıl yapılan izlemlerinde sadece 2 (%0,37) hastada lösemi geliştiği görülmüştür. Bu hastalardan birisinde etoposid tedavisinin başlamasından 2,3 yıl sonra t(4;11)(q21;q23) sitogenetik anomalisi

ile ilişkili akut indiferansiye lösemi, diğer birisinde ise tedavinin başlamasından 2 yıl sonra normal kromozom çalışmasıyla birlikte akut miyelomonoblastik lösemi gelişmiştir. Diğer alkilleyici ajanlar ile karşılaştırıldığında etoposid tedavisi sonrası gelişen lösemilerde bazı farklı özellikler olduğu belirlenmiştir. Bu özellikler; tedavinin tamamlanmasından lösemi gelişmesine kadar geçen sürenin kısalığı, monositik fenotipik özellik ve kromozom 12q23 veya 21q22 translokasyonlarının varlığıdır (7, 37). Ancak genel kanı olarak; bu düşük sekonder lösemi sıklığı germ hücreli kanser için uygulanan etoposid bazlı kemoterapinin risk-yarar oranını değiştirmez.

Sonuç

Normal nüfusa göre artmış kardiyovasküler hastalık riski, yüksek nörotoksisite, nefrotoksisite ve infertilite oranları göz önüne alındığında yaşam kalitesinin korunması ve kardiyak mortalitenin engellenmesi için bu hastaların iyi bir şekilde bilgilendirilmeleri gerekir. Bu nedenle, bu yan etkilerin daha erken dönemde tespit edilebilmesi için hem doktorların hem de hastaların aşırı dikkat göstermesi önerilir.

Kaynaklar

- Fossa SD, Cvancarova M, Chen L, et al. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population based study of 22,948. *J Clin Oncol* 2011; 29 (8): 963-70.
- Richiardi L, Bellocchio R, Adami HO, et al. Testicular cancer incidence in eight Northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (12): 2157-66.
- Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggner SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2011; 60 (2): 374-9.
- Kawai K, Ando S, Hinotsu S, et al. Completion and toxicity of induction chemotherapy for metastatic testicular cancer: an updated evaluation of Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36 (7): 425-31.
- Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007; 334 (2): 115-24.
- Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90 (6): 929-31.
- Pliarchopoulou K, Pectasides D. Late complications of chemotherapy in testicular cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (3): 262-7.
- Boyer M, Raghavan D, Harris P, et al. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8 (1): 21-6.
- Hamilton CR, Bliss JM, Horwich A. The late effects of cis-platinum on renal function. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (2): 185-9.
- Uzunoglu S, Karagol H, Ozpuyan F, et al. Protective effect of L-carnitine versus amifostine against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Med Oncol* 2011; 28 (Suppl 1): 690-6.
- Okutur K, Demir G. Testis tümörlerinin sistemik kemoterapisine bağlı erken ve geç yan etkiler. *Üroonkoloji Bülteni* 2008; 3: 10-4.
- Hansen SW, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Long-term neurotoxicity in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7 (10): 1457-61.
- Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, et al. Cisplatin neuropathy: clinical, electrophysiologic, morphologic and toxicologic studies. *Cancer* 1984; 54 (7): 1269-75.
- Hansen SW. Autonomic neuropathy after treatment with cisplatin, vinblastine and bleomycin for germ cell cancer. *Br Med J* 1990; 300 (6723): 511-2.
- Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 1998; 77 (8): 1355-62.
- Oldenburg J, Kraggerud SM, Brodoy M, et al. Association between long-term neurotoxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-S-transferase P1 and M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med* 2007; 5: 70-80.
- Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (36): 9130-7.
- Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, et al. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981; 95 (3): 288-92.
- Hansen SW, Olsen N. Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin for germ cell cancer: measurement of vasoconstrictor response to cold. *J Clin Oncol* 1989; 7 (7): 940-2.
- Scheulen ME, Schmidt CG. Raynaud's phenomenon and cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982; 96 (2): 256-7.
- Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Cancer* 1985; 56 (12): 2765-70.
- Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40 (5): 701-6.
- Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, et al. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer* 2008; 112 (9): 1949-53.
- Nichols C, Roth B, Williams S, et al. No evidence of acute cardiovascular complications of chemotherapy for testicular cancer: an analysis of the Testicular Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 1992; 10 (5): 760-5.
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1725-32.
- Sangstuen H, Aass N, Fossa SD, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4980-90.
- Comis RL. Detecting bleomycin pulmonary toxicity: a continued conundrum. *J Clin Oncol* 1990; 8 (5): 765-7.
- Yousem SA, Lifson JD, Colby DV. Chemotherapy-induced eosinophilic pneumonia: relation to bleomycin. *Chest* 1985; 88 (1): 103-6.
- Spermon JR, Keimenev LA, Meuleman EJ, et al. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 2003; 70 (suppl 3): 1543-9.
- Fossa SD, Ous S, Abyholm T, et al. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer II. Influence of cisplatin-based combination chemotherapy. *Br J Urol* 1985; 57 (2): 210-4.
- Pectasides D, Pectasides E, Papazoinis G, et al. Testicular function in poor-risk nonseminomatous germ cell tumors treated with methotrexate, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin combination chemotherapy. *J Androl* 2009; 30 (3): 280-6.
- Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1988; 6 (8): 1239-47.
- Bohlen D, Burkhard F, Mills R, et al. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high-risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001; 165 (2): 441-4.
- Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005; 93 (2): 200-7.
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancer among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (18): 1354-65.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 283-92.
- Nichols CR, Hoffman R, Einhorn LH, et al. Hematologic malignancies associated with primary mediastinal germ cell tumors. *Ann Intern Med* 1985; 102 (5): 603-9.