

# Testis tümörlü hastalarda infertilite nasıl yönetilmeli?

## How should we manage infertility in testicular cancer patients?

Dr. Hakan Özveri, Dr. Enis Rauf Coşkuner

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Testis kanseri ve erkeğe bağlı enfertilitede son 20 yılda belirgin bir artış görülmektedir. Bazı çalışmalarda infertil erkeklerde görülen testis tümörü sıklığında da artış rapor edilmiştir. Bu nedenle de erkek infertilitesinin testis kanserinin öncüsü mü ya da erken bir belirteci mi olduğu konusunda tartışmalar ve endişeler halen devam etmektedir. İnfertilite ve testis kanseri, testislerin matürasyonu sırasında oluşan gonadal disjenez, kriptorşidi ya da karsinoma in situ gibi patolojiler nedeni ile meydana gelebilir. Özellikle kriptorşidi de her iki durumun birlikteliği daha belirgindir. Testis kanseri tanısı konulan hastalarda, hastanın tedavi anındaki fertilitate durumunun bilinmesi ve uygulanacak tedaviler sonrası fertilitate üzerinde meydana gelecek değişikliklere göre planlama yapılması önemlidir. En önemlisi de erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde testis kanseri yönünden tarama yapılması rutin bir uygulama olarak önerilebilir. Bu şekilde birbiri ile bağlantılı iki klinik durumun yönetimi sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** testis kanseri, testis fonksiyonu, erkek infertilitesi, testiküler disjenez, kriyoprezervasyon, kemoterapi, radyoterapi, fertilitenin korunması

İletişim (✉): [hozveri@asg.com.tr](mailto:hozveri@asg.com.tr)

**T**estis tümörü erkek cinsiyetinin yaşamı boyunca karşılaştığı malin tümörlerin %1'ini oluşturur. 15-34 yaş grubundaki erkeklerde ise lenfoma ve beyin tümörlerini de geçen en sık tümördür (1). İnfertilite tanısının en çok tespit edildiği yaş grubu ile testis kanserinin en yüksek prevalansa ulaştığı yaşlar örtüşmektedir (30-35 yaş arası). Bugün genel anlamda kabul edilen, inmemiş testis ve kromozomal bozukluklar gibi netleşmiş bulguların haricinde bile testis kanseri ile infertilite arasında epidemiyolojik ve biyolojik bağlantıların mevcut olduğudur. İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde kullanılan algoritmaların testis kanseri prevalansını arttırdığı gerçeğini de tespit etmek gerekir.

Testis kanseri insidansında özellikle son 20 yılda belirgin bir artış görülmekle birlikte, yeni kemoterapi ilaçları ve farklı kombine tedavi protokolleri (Cerrahi-Radyoterapi ve kemoterapi) sağ kalımlarda anlamlı

### ABSTRACT

In the last 2 decades, there has been a marked increase in incidence of testicular cancer and male infertility. Recent studies have also reported that there is an increase in the incidence of testicular tumors in infertile men. Therefore, there has been a continuous and growing debate on whether infertility may actually be a forerunner of testicular cancer or early marker of this malignant disease. Testicular cancer and infertility may arise from the abnormalities occurred during the testicular development such as gonadal dysgenesis, cryptorchidism or carcinoma in situ. This interrelation is more evident in cryptorchidic patients. It is important to know the fertility status of patient who has diagnosed with testicular cancer before any related treatment modality to make appropriate management before the changes in the fertility takes place. It is also more important that the incorporating testicular cancer screening into the routine care of infertile men could be an important clinical approach. Therefore, the management of this two interrelated disease can be accomplished appropriately.

**Key words:** testicular cancer, testicular function, male infertility, testicular dysgenesis, cryopreservation, chemotherapy, radiotherapy, fertility preservation

artışlara neden olmuştur. Ancak bu sağ kalımlarda görülen artış, yeni tedavi yaklaşımlarının uzun dönem etkilerinin de sağ kalanlarda daha fazla görülmesine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda sağ kalan hastaların 2/3'ünde tedaviye bağlı olumsuzluklar, 1/3'ünde ise daha ciddi ve hatta hayatı tehdit eden olumsuz yan etkiler bildirilmiştir (2).

Gerek testis kanserli hastanın aynı zamanda infertil olabileceği bilgisi, gerekse fertil bir çağda karşılaşılan bir malinitenin kendisi ve tedavisinin yaratabileceği olumsuzluklar bu iki konuyu birlikte değerlendirip yönetmemizi gerektirir.

### Testis kanseri ve infertilite ilişkisi

Testis fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olabilecek her etiyolojik neden, teorik olarak hem infertiliteye hem de testiste karsinogeneze

yol açabilir. Testis kanseri tanısı konulan hastalarda anormal spermatogenez bildirildiği gibi, tam tersi olarak semen parametreleri bozuk olan erkeklerde artmış testis kanseri riski de bildirilmiştir (3, 4). Jacobsen ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmada, 1963-1995 yılları arasında semen analizi yapılan 32.442 Danimarka'lı erkekte, semen anormalliği saptananlarda normal popülasyona göre 1.6 kat artmış testis kanseri riski rapor edilmiştir (4). Semen analizi parametreleri tek tek değerlendirildiğinde de, düşük sperm konsantrasyonu, düşük motilite ve aşırı derecede artmış motilitede spermeleri olan erkeklerde testis kanseri riskinin özellikle artış gösterdiği gösterilmiştir. Raman ve ark. tarafından anormal semen parametreleri ve infertilitesi olan 3800 erkeğin incelendiği bir diğer çalışmada, hastaların testis tümörü gelişmesi bakımından SEER veri tabanındaki hastalara göre 20 kat daha fazla risk taşıdıkları rapor edilmiştir (5). Ayrıca yine Carroll ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ile de bulgular testis histopatolojisi ile konfirme edilmiş ve mediastinal ya da retroperitoneal germ gücreli tümör tanılı hastaların testislerinden alınan biyopsilerde azalmış spermatogenez, fibrozis, Sertoli Cell-Only, Leydig hücre hiperplazisi gibi bulgular saptanmış ve hastaların retrospektif incelemesinde infertilite öyküsü ortaya konulmuştur (6). Bütün

bu çalışmalar infertilite ile testis kanseri arasında nedensel ilişkiler olabileceğini düşündürmekte ve konuya daha da önem kazandırmaktadır.

## Anormal testis gelişimi

Spermatogenezde bozulma, kriptorşidi, hipospadias ve germ hücreli tümör gelişimi testiküler gelişim anomalileri sonucu ortaya çıkan ve genellikle de birbiri ile etkileşimleri olan klinik tablolardır. Andersson ve Skakkebaek tarafından ilk olarak 2001 yılında tanımlanan bu klinik tablolar "**Testiküler Disgenezis Sendromu**" olarak isimlendirilmiş ve bahsedilen klinik durumlardan herhangi biri ile karşılaşıldığında, hastaya uygulanacak tedavi ve takip protokollerininde değişmesine neden olmuştur (7). Yazarlar tarafından yapılan bu tanımlama bahsedilen 4 klinik durumun genetik ya da çevresel, ortak bir kökeni olduğu hipotezinden hareket etmektedir. Dieckmann ve ark. tarafından yapılan 20 vaka kontrol çalışması meta-analizinde, inmemiş testis öyküsü olan hastalarda testiküler germ hücreli tümör gelişme riski olmayanlara göre 2-8 kat fazla bulunmuştur (8). İnmemiş testisli hastalarda,

*"Bugün genel anlamda, inmemiş testis ve kromozomal bozukluklar gibi netleşmiş bulguların haricinde bile testis kanseri ile infertilite arasında epidemiyolojik ve biyolojik bağlantıların mevcut olduğu kabul edilmektedir."*

kontralateral testiste tümör gelişme riski de artmış olarak rapor edilmiştir (8). Bu durumda aslında hastalığın kökeninde olabilecek **Testiküler Disgenezi** olasılığını güçlendiren bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Yazarlar bu çalışmalarında 3 önemli faktörün testiste germ hücreli tümör gelişimi ile ilişkili olabileceğini ifade etmektedirler: İkiz olma, testiküler atrofi ve infertilite. Ancak bu öngörü-yü destekleyen bulgu ve çalışmalara ihtiyaç olduğu da aşikardır.

## Genetik nedenler

**Testiküler Disgenezi** sendromunun değişik formlarında genetik nedenler rol oynamaktadır (9). Androjen insensitivitesi, 45X/46XY karyotip ve SRY mutasyonlu hastalarda her iki hastalıkta rapor edilmiştir (9). Erkek infertilitesi ve testis kanseri ayrıca DNA onarıcı gen defektleri ya da tümör süpresör gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir (10). Tümör süpresör genler içerisinde en bilinenlerden biri p53 genidir. p53 geni primer spermatositlerin profaz evresinde etki ederek spermatogenezde rol oynamaktadır. p53 geninin hücre siklusundaki önemi ve apoptozisteki rolü göz önüne alındığında, p53 sistemi üzerinden oluşacak bozulmaların hücre siklusundaki tüm yolakları etkileyeceği ve hem kanser hem de infertiliteye yol açacak değişikliklerin görülebileceği düşünülebilir (11). Bir çalışmada p53 geninin anti-oksidan genlerin

*"Testis fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olabilecek her etyolojik neden, teorik olarak hem infertiliteye hem de testiste karsinogeneze yol açabilir."*

up-regülasyonunda rolü olduğu rapor edilmiştir (12). Bu bilgi ışığında oluşabilecek bir p53 mutasyonu sonucu "Reactive Oxygen Species (ROS)" aktivitelerinde artış ve bunda erkeğin fertilitate potansiyelini negatif yönde etkilemesi beklenebilir. Semende suprafizyolojik düzeyde ROS bulunan hastalarda spermatozoa DNA'sında oksidatif hasara bağlı DNA kırılmaları sonucu DNA bütünlüğünün bozulduğu ve DNA fragmantasyonları ya da mutasyonlar meydana geldiği literatürde yer almaktadır (13). Buna ilave olarak artmış ROS düzeylerinin bazı mutajenik molekül düzeylerinde artış yaparak kişiyi tümör oluşumuna daha duyarlı hale getirebileceği bildirilmiştir (14).

Bir diğer genetik bozukluk olan SRY mutasyonunda da gonadal tümör oluşumu ve infertilite beraber görülmektedir.

**Testiküler Disgenezi** oluşumuna neden olan sürece ilişkin, Rajpert-De Meyts tarafından bir gelişim modeli önerilmiş ve burada öncelikle testisin normal gelişim sürecinde Sertoli ve Leydig hücre fonksiyonlarındaki uygunsuzluktan bahsedilmiştir (15). Leydig hücre disfonksiyonu sonucu testosteron ve INSL-3 (Insulin-like protein 3) sekresyonlarında bozulmalar olmakta ve bu da testislerin inişini etkileyerek, yetersiz testosteron üretimi sonucu erkeğin eksternal genitalia gelişiminde bozukluklara (Örn: Hipospadias) neden olmaktadır. Sertoli hücrelerinde olan yetersiz ya da uygunsuz fonksiyonda ise hipospermatogenez görülmektedir. Ayrıca Sertoli hücre malfonksiyonu, gonosit matürasyonunun erken evrede aksamasına neden olmaktadır (9). Bu gonositlerin testiste ileride kanser hücrelerine dönüşecek karsinoma in situ hücrelerinin öncüsü olduğu düşünülmektedir.

**Testiküler Disgenezide** çevresel faktörler ile ilgili literatürde pek çok çalışma yapılmıştır. Anti-androjenik etki göstererek adeta östrojen benzeri etkileri olan tüm bileşikler **Testiküler Disgenez** etyolojisinde rol alabilir. Bu bileşikler içerisinde tüm PVC ürünlerinde kullanılan bileşikler vardır. Örneğin PVC içerisindeki "**phthalate**"lar için günlük maksimum maruziyet 2 mg. olarak bildirilmesine rağmen, dünya üzerindeki yıllık üretim 8 milyon tondan fazladır; bu nedenle de pek çok kişi kılavuzlarda önerilen maksimum maruziyet dozlarını çok aşan dozlarda bir etkilenmeye uğramaktadır (16). Bu tip bileşiklerin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı bozarak Sertoli hücre sayısında azalma, anti-Müllerian hormon düzeyini azaltma ve SRY ekspresyonunda azalma ile giden bir süreç içerisinde kriptorşidi, hipospadias ve

*“Testiküler disgenenez oluşumuna neden olan sürece ilişkin bir gelişim modeline göre, öncelikle testisin normal gelişim sürecinde Sertoli ve Leydig hücre fonksiyonlarında uyumsuzluk bulunmaktadır.”*

hipospermatogenez ile sonuçlandığı öne sürülmüştür (17, 18). Yapılan diğer araştırmalarda bu durumun hormonal karsinogenezi de indükleyerek testis kanseri ile sonuçlandığı da belirtilmiştir(19-21).

### Kanserin sistemik etkisi

Genetik ve çevresel faktörler dışında malitenin kendisi insan vücudunda metabolik, hormonal, termoregülatör değişiklikler oluşturabilir. Bu değişiklikler tümörün kendisinden kaynaklanabileceği gibi, vücutta tümöre karşı meydana gelen sitokin yanıt (İnterleukin ve tümör nekroz faktör düzeylerinde artış ) sonucu olabilir. Testis kanserli ve Hodgkin Lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalarda, tanı anında ve herhangi bir tedavi öncesi bakılan semen analizlerinde hastaların %64-70'inde bozukluk ve %8-12'inde azospermi rapor edilmiştir (21-25). Sitotoksik ajanların genelde hızlı proliferasyon yapan hücreler üzerinde daha belirgin etkileri olduğu bilinmektedir. Tam mekanizma bilinmemekle birlikte, meydana gelen spermatogenez bozukluğu, proliferasyon yeteneği olan ve aslında bir anlamda kök hücre rezervini oluşturan Tip A<sub>pale</sub> spermatogoniyaların ölümü; bu kaybı önlemek için TipA<sub>dark</sub> spermatogoniyalarda mitotik aktivite sonucu, TipA<sub>pale</sub> spermatogoniyalarda dönüşümün başlaması ve bu şekilde aslında kök hücre havuzunda da bir azalma meydana gelmesi ile olmaktadır (26).

Bütün bu veriler **İnfertilite-Testis Kanseri** arasında önemli bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu noktada en önemli konu fertilité değerlendirmesinde testis kanserinin hatırlanması, diğer yandan da testis kanseri nedeni ile yapılacak tedaviler sonucunda fertilité üzerinde oluşabilecek olumsuz etkilerin öngörülmesi ve tedavi öncesi ve sonrasında yapılması gerekenlerin planlanmasıdır.

### Kanserin lokal etkisi

İleri evre testis tümörleri yüksek sistemik reaksiyon oranlarının yanı sıra testisin yapısını bozmaları nedeniyle lokal fonksiyonu da etkiler. İnvazif germ hücreli tümörler düşük evreli germ hücreli tümörlere oranla daha kötü sperm kalitesine neden olur (27). Bu bulguya bozulmuş kan-testis bariyerinin neden olduğu düşünülmüştür. Bu bariyerin bozulması, infertiliteye sebep olan antisperm antikolları gelişimine neden olmaktadır. 28 radikal orşiektomi materyalinin incelenmesi sonucu tümör sınırının 3mm. yakınında spermatogenezin belirgin bozulmuş olduğu tespit edilmiştir (28). Tümörün olumsuz lokal etkisini gösteren bir diğer çalışmada ise orşiektomi sonrası fertilitéde düzelleme tespit edilmiştir (29).

### Hormonal etkiler

Normal spermatogenez normal hormonal dengeye bağlıdır. Hormon salınımına sebep olan tümörler spermatogenez olumsuz etkiler. Germ hücreli tümörler sıklıkla aktif hormon salınımına neden olarak  $\beta$ -HCG ve  $\alpha$ -fetoprotein salgırlar. Seminoma tespit edilen 53 erkeğin diğer testis biyopsi örnekleri incelendiğinde  $\beta$ -HCG değeri artmış olanlarda spermatogenezde azalma gözlenmiştir (30).  $\beta$ -HCG'nin parakrin-endokrin mekanizma ile testis içi östradiol oranında yükselmeye sebep olarak spermatogenez bozduğu belirtilmiştir (31).  $\alpha$ -fetoprotein için de benzer bulgular mevcuttur (32).

Hipotalamus-hipofiz-gonad etkileşiminin bozulduğuna ait göstergelerinde fertilité açısından önemi dikkat çekicidir. Testis kanseri ve tedavi öncesi yüksek FSH düzeyine sahip erkeklerde, normal FSH düzeyi olanlara göre daha düşük oranda tedavi sonrası fertilité oranı gözlenmiştir (33). Hatta seminoma bulunan erkeklerde tedavi öncesi FSH düzeyinin tedavi sonrası spermatogenez için prognostik bir belirleyici olarak kullanılabileceği önerilmiştir (34).

### Kanser tedavilerinin etkisi:

Testis kanserinde orşiektomi sonrası tedavi kemoterapi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ve radyoterapi gibi farklı tedavi modalitelerini içermektedir. Bilindiği gibi erkek germ hücreleri farklı kemoterapötik ilaçlara belirgin olarak hassastır. Germinal epitelyumun bu hassasiyeti alınan kemoterapinin dozu ve süresi ile de yakından ilişkilidir. Kemoterapi ile ilişkili ileri evre testis kanseri tedavisinde kullanılan Sisplatin

ve Karboplatin gibi kemoterapötik ilaçlarda testiküler yetmezliğe neden olabilecek maksimum eşik dozlar rapor edilmiştir (35). Cisplatin için kritik olarak gözükken kümülatif doz aralığı <400 mg/m<sup>2</sup> ile >600 mg/m<sup>2</sup> olarak bildirilmiştir. <400 mg/m<sup>2</sup> alanlarda tedavi sonrası 2. yılda spermatogenezin başladığı rapor edilirken, >600 mg/m<sup>2</sup> doz alanlarda 8.yılın sonunda bile %50 oranında azosperminin devam ettiği bildirilmiştir (36). Kemoterapötik ilaçların testisler üzerindeki bilinen bu etkilerinin minimize edilmesi için daha düşük yoğunlukta kemoterapi protokolleri önerilebileceği bildirilmiştir (37, 38). Yapılan çeşitli çalışmalardan, spermatogenezin geri dönüşü için, uzun dönemde, serum FSH değeri yüksek olan, yüksek doz cisplatin alan ve tedavi öncesi düşük semen değerleri olan hastaların daha riskli olduğu görülmektedir.

Germinal epitelin radyasyona da ileri derecede hassas olduğu bilinmektedir (39). 6 Gy ve üzerindeki dozlarda kalıcı bir sterilite söz konusudur (40). Bu etki fraksiyone dozlarda daha da belirgin olarak gözükmektedir (41).

Radyoterapi ya da kemoterapi gibi sperm DNA hasarı oluşturduğu bilinen tedavileri alan hastalarda, en önemli endişelerden biri de hastanın tedavi sonrası çocuk sahibi olmak istediğinde karşılaşılabileceği genetik bozukluklardır. Yapılan ilk hayvan çalışmalarında artmış genetik bozukluklar rapor edilmiştir (42, 43). Daha sonra farklı araştırmacılar tarafından insan çalışmaları yapılmıştır. Stahl ve ark. tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada sperm yapısının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiği bir çalışmada, kontrol grubuna göre DNA fragmantasyon oranlarında farklılık saptanmamış ancak radyoterapi alanlarda DNA fragmantasyon indeksi daha yüksek bulunmuştur (44). Ancak aynı yazar tarafından yapılan ve belki de bu konudaki en geniş kapsamlı çalışmada, İsveç ve Danimarka Ulusal Kanser kayıt sistemi kanser verileri değerlendirilmiş ve

*“Yapılan çeşitli çalışmalardan, spermatogenezin geri dönüşü için, uzun dönemde, serum FSH değeri yüksek olan, yüksek doz cisplatin alan ve tedavi öncesi düşük semen değerleri olan hastaların daha riskli olduğu görülmektedir.”*

**Tablo 1.** Kemoterapi sonrası TESE-ICSI uygulanan azospermik hastaların sonuçları

Çalışma	Hasta sayısı	Sperm (+)	ICSI siklüsü	Enjekte edilen oosit sayısı	2PN fertilizasyon oranı	Klinik gebelik oranı	Canlı doğum oranı
Chan (2001)	17	9	20	100	80 (%80)	%33 (3/9)	%22 (2/9)
Damani (2002)	23	15	26	253	165 (%65)	%60 (9/15)	%53 (8/15)
Meseguer (2003)	12	5	8	78	53 (%68)	%20 (1/5)	%20 (1/5)
Hsiao (2011)	73	27			(%57.1)	%50 (13/27)	%42(
Total	52	29	54	431	298 (%69)	%44.8 (13/29)	%37.9 (11/29)

majör konjenital anomali oranında %17 artmış risk rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmaya sadece testis tümörlü değil diğer kanserler (Örn: hematolojik) nedeni ile tedavi gören hastalarda dahil edilmiştir. Bu çalışmadaki bir ilginç bulguda çocukta görülen anomali riskinin doğal konsepsiyon ya da yardımcı bir üreme tekniği (YÜT) kullanımından bağımsız olmasıdır. Spermon ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise testis kanseri nedeni ile tedavi olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası çocuk sahibi olma oranlarında düşme (%66 vs %43) saptanmış ve her iki grupta konjenital anomali oranı %4 olarak bildirilmiştir. Ayrıca tedavi ile artmış bir konjenital anomali olmadığı rapor edilmiştir (45). Sonuç olarak, kanser tedavisi olan erkeklerin çocuklarında artmış malformasyon ya da genetik bozukluklar ile ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesi sperm kriyoprezervasyonu yapılması ve tedavi sonrası da konsepsiyonun 12-18 ay ertelenmesi uygun olacaktır. Sperm kriyoprezervasyonu planlanan hastalarda sperm sayılarında düşüklük olabilir. Testiküler spermatozoa kriyoprezervasyonu ileride yapılacak YÜT'leri için başka ek bir girişime gerek olmaksızın yeterli sperm sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda kriyoprezervasyon yapılan spermler ile elde edilen gebeliklerin taze sperm ile elde edilen gebeliklerden farklı başarı oranları olmadığına işaret etmektedir (46-48). Ancak nonobstrüktif azospermi hastalarında hangi spermin daha başarılı IVF sonucu elde ettiği konusunda tartışma devam etmektedir (49).

### Testis tümörlü hastada fertilitayı değerlendirmek için neler yapılmalı?

Testiküler kitle tanısı ile başvuran hastada hastanın fertilita durumunun değerlendirilmesi gerekliliği, tümör markerlarına bakmak ve skrotal ultrasonografi kadar öncelikli olarak düşünülmeli ve akılda tutulmalıdır. İlk

*“Yalnızca testis tümörlü hastalarda değil erkek fertilitasını etkileyebilecek tüm kanser tedavilerini alan hastalarda sperm bankalarının kullanımının beklenenin oldukça altında olduğunu göstermektedir.”*

tanı anında, hasta ve ailesinde kanser tanısı almış olmanın yarattığı psikolojik travma, fertilitenin ikinci plana atılmasına neden olabilir. Bu yaklaşım hekiminde konuyu ilk anda göz ardı etmesine yol açabilir. Çoğu merkezde sperm kriyoprezervasyonu imkanlarının kısıtlı olması da bunda bir etkidir.

Hastanın tıbbi öyküsü ve çocukluk çağında geçirdiği hastalıklar sorgulanmalıdır. Kriptorşidinin, geçirilmiş inguinal cerrahilerin sorgulanması infertilite açısından da önemlidir. Testis volumü ve sekonder seks karakterleri kaydedilmelidir. Hastada hızla planlaması yapılmakta olan Orşiektomi öncesi semen analizi ve tümör markerları ile beraber FSH, LH, Testosteron, Prolaktin, İnhibin B serum değerlendirmesi yapılması fertilita hakkında da hastaya ve ailesine bilgilendirme yapılabilmesi açısından önemli veriler sağlayacaktır. Hasta ve ailesinin tedaviye başlarken, özellikle çocuk sahibi olmamış bir erkekte, doğru bilgilendirilmesi ve olası tedavi süreçleri içerisinde karşılaşılabilecek sorunlar hakkında ön bilgilendirmelerin yapılması önemlidir.

Semen analizi yapılma imkanı olan ve azospermi saptanan hastada Orşiektomi anında kontralateral testisten, biyopsi alınması ve dokunun kriyoprezervasyonu önerilen

yaklaşımlardan biridir. Schrader ve ark. “Onco-TESE” adını verdikleri bu yaklaşımda testis tümörü tanı 14 azospermik hastanın 6'ında tümör orşiektomisi sırasında yapılan biyopside spermatozoa saptamışlardır (50). Yazarlar sitotoksik tedaviler almaları ihtimali yüksek olan bu hastalarda, fertilitenin korunmasında bu yaklaşımın önemini vurgulamışlardır. Sperm bankasına semen örneği veremeyen ve tedavi sonrası azospermik olan hastalarda TESE ve mikro-TESE ile sperm elde edilmesi, bu hasta grubunda fertilitayı sağlamak bakımından önemli bir imkân sağlamıştır. Tablo 1'de literatürde çeşitli araştırmacılar tarafından tedavi sonrası TESE yapılan hastalardaki sonuçlar verilmektedir. Görüldüğü gibi eskiden steril olarak değerlendirilen bu hastalarda günümüzde çocuk sahibi olma oranları hiçte azımsanmayacak düzeydedir.

Semen analizinde oligoastenoteratospermi bulguları görülen hastalarda ise hasta bilgilendirildikten sonra kriyoprezervasyon için semen örneği alınmalıdır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Yardımla Üreme Merkezleri (YÜT) bu amaçla hizmet vermektedir. Ancak yapılan çalışmalar, yalnızca testis tümörlü hastalarda değil erkek fertilitasını etkileyebilecek tüm kanser tedavilerini alan hastalarda sperm bankalarının kullanımının beklenenin oldukça altında olduğunu göstermektedir (51). Genellikle 2-3 semen örneği alınması yeterli miktarda örnek elde edilmesini sağlar. Bu süreç için ortalama 5-8 gün gereklidir. Ancak pratikte çoğu zaman kanser tedavisinin geciktiği endişesi ile en fazla 1 kez semen örneği verilebilmektedir. Orşiektomi sonrası yedinci güne kadar semen örneği alınabileceği unutulmamalıdır (52). Hastanın ejakülasyon ile sperm veremediği durumlarda ise yine TESE, TESA, MESA gibi cerrahi yöntemler ile doku elde edilebilir ya da elektro ejakülasyon gibi bir yardımcı yöntem kullanılabilir.

## Cerrahi ile koruyucu yaklaşım

Son zamanlara kadar fizik muayene ve skrotal ultrason ile tespit edilen testis kitlesinin tedavisi radikal orşiektomi idi. Fakat metataz bulgusu bulunmayan radikal orşiektomi materyalleri incelendiğinde bunların yalnız %20 ile %55'inin tümör dokusu içerdiği tespit edildi. Bu bulgu seçilmiş vakalarda böbrekte olduğu gibi testiste de organ koruyucu cerrahinin uygulanması gerektiği fikrini doğurmuştur. Gerçekten de testis kanserli hastaların yaklaşık %5'inde farklı zamanda diğer testiste de tümör gelişimi ihtimali olduğunu düşünürsek testis koruyucu cerrahinin hormonal ve spermatojenik fonksiyonların korunması için gerekli olduğu düşünülebilir. Parsiyel orşiektominin klasik endikasyonunu normal testosteron seviyesine sahip soliter testis kanserli hastalardır. Bugün testiste bulunan kitlenin rezeksiyonu ile yaklaşık %50 miktarda testis dokusu kalıyorsa, her iki testiste birden gözlenen kitleler 10mm'lik çapı geçmiyorsa ve hastanın tek testisi olup var olan kitle 2-2.5cm'lik boyutu geçmiyorsa parsiyel orşiektomi önerilebilmektedir (53,54). Hastanın eğer iki testisinde birden kitle mevcutsa, kitlenin büyük olduğu tarafta radikal orşiektomi uygulayıp diğer tarafta parsiyel orşiektomi tercih edilebilir. Fakat parsiyel orşiektomi ürolojik onkoloji ve mikrocerrahi konusunda deneyimli bir klinikte uygulanmalıdır (55).

## Hormonal tedavi ile koruyucu yaklaşım

Germ hücrelerinin hızlı bölünme özellikleri nedeni ile kemoterapötik ilaçlardan daha fazla etkilendikleri bilinmektedir. Germ hücrelerinin hormonal tedavi ile baskılanarak istirahat sevk edilmesi ve bu şekilde kemoterapi ve radyoterapinin sitotoksik etkilerinden korunması düşüncesi yapılan deneysel hayvan çalışmaları ile araştırılmıştır. Bu çalışmalarda spermatogenezin kısmende olsa korunabildiği gösterilmiştir (56). Ancak insanda yapılan çalışmalarda benzer başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Bu nedenle

bugün için bu yaklaşım deneysel düzeyde kalmış olarak değerlendirilmektedir (57).

## İn Vitro çalışmalar

Çeşitli çocukluk çağı kanserleri nedeni ile kemoterapi yapılan prepubertal erkek çocuklarda, fertilitiyi korumak için elde edilen spermatogonium hücrelerinin ileride tekrar replantasyonu ile ilgili çalışmalar testis kanserli ve azospermik hastalar içinde bir ümit olabilir. Bu uygulama ilk olarak 1994 yılında Brinster ve Zimmermann tarafından yapılmış ve seminifer tübüllere spermatogonium injeksiyonu ile spermatogenez elde edilmiştir (58).

Spermatozoa, spermatogonial kök hücrelerden in vitro differansiasyon ile elde edilebilir. Hatta germ hücresi bir murine modelinde gösterildiği gibi, alternatif bir yöntem olarak embriyonik kök hücrelerden de elde edilebilir (59). Erişkin insan germ kök hücre serileri testiküler spermatogonial hücrelerden başarı ile oluşturulmuştur (60, 61). Sonrasında Stukenborg ve ark. tarafından 3 buyutlu bir soft agar kültürü kullanılarak spermatogonial kök hücrelerden post-mayotik spermatozoa geliştirilmiştir (62). Bu alanda belki de en önemli adımlardan biri 2011 yılında Sato ve ark. tarafından in vitro ortamda, fare testis dokusundan elde edilen fonksiyonel spermatozoalardan, mikro-inseminasyon ile sağlıklı yavrular elde edilmesi ile atılmıştır (63). Bu çalışmaların insan testis dokusunda da yapılması beklenebilir. Ancak in vitro ortamda elde edilen germ hücre serilerinde sperm DNA bütünlüğünün etkilenip etkilenmediği ya da epigenetik değişikliklerin olabileceği halen şüphe ile yaklaşılmalı ve yanıt bekleyen sorular olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir önemli konuda bu tekniklerin uygulanabilmesi için gerekli olan testiküler dokularda olması muhtemel tümör hücrelerinin tekrar hastaya verilmesi olasılığıdır. Yapılan bir çalışmada fare testisindeki bir modelde 20 kadar az sayıda lösemik hücrenin replantasyonu ile bile hastalığın relaps

edebildiği gösterilmiştir (64). Her ne kadar testis tümörlü hastada kriyoprezervasyon için sağlıklı testisten doku alınması söz konusu ise de, aynı riskin testis tümörlü hastada olabileceğini düşünmek yanlış olmaz. Bu nedenle bu işlem yapıldığında kanserli hücre ile sağlıklı spermatogonial hücrelerin izolasyonunun yapılması gereklidir. Bu alanda yapılan hayvan çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmesine karşın, insan çalışmalarında aynı başarı henüz elde edilememiştir (65-67). "Flow Cytometric Cell Sorting(FACS)" yöntemi ile yapılan bir çalışmada malin hücrelerin tamamı temizlenememiştir (67).

Bütün bu veriler ışığında bir değerlendirme yapılacak olursa bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Sitotoksik tedavi alacak testis tümörü dahil tüm erkek hastalarda, testiküler dokunun dondurularak korunması, hızla ilerleyen çalışmalarda bilimsel, teknik ve etik tüm sorunlar çözülene kadar hastalar için bir güvence sağlayabilir. Hastalara verilen klinik uygulama kararlarında ve yapılan bilgilendirmelerde, bu alanda devam eden çok sayıda çalışma olduğu ve yakın bir gelecekte erkek infertilitesi konusunda önemli mesafelerin katedilmiş olacağını düşünmek ve kanser tedavisi alan hiçbir hastayı ümitsizliğe sevketmemek gereklidir.

## Sonuç

Kanser tedavilerinin en önemli olumsuz etkilerinden birisi infertilitedir. Testis kanserli hastalarda tanı anında fertilitenin etkilenmiş olabileceği bilinmektedir. Tedavi sürecinde de fertilitate radyoterapi, kemoterapi gibi süreçlerden etkilenebilecek ve belki de sorun daha da büyüyecektir. Günümüz şartlarında sperm kriyoprezervasyonu bu tip hastalara mutlaka önerilmesi gereken bir yaklaşımdır. Ancak çeşitli nedenlerle sperm bankalama işlemi yapılamayan hastalarda da tedaviden belli bir süre sonra Mikro-TESE ile spermatozoa elde edilebilmekte ve ICSI ile hasta çocuk sahibi olabilmektedir.

## Kaynaklar

- van der Horst M, Winther JF, Olsen JH. Cancer incidence in the age range 0-34 years: historical and actual status in Denmark. *Int J Cancer* 2006;118:2816-2826.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
- Carroll PR, Whitmore WR Jr, Herr HW, et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J Urol* 1987;137(3):420-3
- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: a cohort study. *BMJ* 2000;321:789-92.
- Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005;174(5):1819-22.
- Carroll PR, Whitmore WF, Jr, Richardson M et al. Testicular failure in patients with extragonadal germ cell tumors. *Cancer* 1987, 60(1):108-13
- Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE et al. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disruptors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(1):77-90
- Dieckmann KP, Pichlmeier U: Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*.2004;22:2-14.
- Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE: Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2009;71:459-65.
- Paul C, Povey CE, Lawrence NJ, Selfridge J, Melton DW, Saunders PT; Deletion of genes implicated in protecting the integrity of male germ cells has differential effects on the incidence of DNA breaks and germ cell loss. *PLoS One*. 2007;2:e989.
- Fenton RG, Longo DL: Cancer Cell Biology and Angiogenesis. In: Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J(eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, Mc Graw Hill. 2008;17th ed.,pp.498.
- Tourtelotte WG, Nagarajan R, Auyeung A, Mueller C, Milbrandt J: Infertility associated with incomplete spermatogenic arrest and oligozoospermia in Egr4-deficient mice. *Development*.1999;126:5061-71.
- Schulte RT, Ohi DA, Sigman M, Smith GD. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays and outcomes. *J Assist Reprod Genet*, 2010;27(1):3-12.
- Hughes CM, Lewis SE, McKelvey-Martin VJ, Thompson W: A comparison of baseline and induced damage in human spermatozoa from fertile and infertile men, using modified comet assay. *Mol Hum Reprod*. 1996; 2:613-9.
- Rajpert-De Meyts E: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*. 2006; 12:303-23.
- Ge RS, Chen GR, Tanrikut C, Hardy MP: Phthalate ester toxicity in Leydig cells: developmental timing and dosage considerations. *Reprod Toxicol*. 2007;23:366-73
- Docimo SG, Silver RI, Cromie W: The undescended testicle: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000; 62:2037-44, 2047-8.
- Lu CC, Steinberger A: Effects of estrogen on human seminiferous tubules: light and electron microscopic analysis. *Am J Anat*. 1978;153:1-13.
- Fowler KA, Gill K, Kirma N. Et al.: Overexpression of armoatase leads to development of testicular leydig cell tumors: an in vivo model for hormone-mediated Testicular cancer. *Am J Pathol*. 2000;156:347-53
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*.2001; 16:972-8.
- Weir HK, Marrett LD, Kreiger N et al.: Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ cell cancer. *Int J Cancer*. 2000; 87: 438-43.
- Rueffer U, Breuer K, Josting A.: Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001; 12(9):1307-11.
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Giwercman A: Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. *APMIS*.1998;106: 24-34; discussion 34-6.
- Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP et al.: Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ tumors. *Fertil Steril* 2010;94:2017-12.
- van Casteren NJ, Boellard WP, Romjin JC et al.: Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *Int J Androl* 2010;33(1):73-9.
- van Alphen MM, van de Kant HJ,&de Rooij DG. Depletion of spermatogonia from the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat Res* 1988. 113:473-486.
- 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.
- Ho GT, Gardner H, Mostofi K, et al. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol* 1992;148(3):821-5.
- Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol* 2001;165(1):93-6.
- Hayashi T, Arai G, Hyochi N, et al. Suppression of spermatogenesis in ipsilateral and contra lateral testicular tissues in patients with seminoma by human chorionic gonadotropin beta subunit. *Urology* 2001;58(2):251-7.
- Morrish DW, Venner PM, Siy O, et al. Mechanisms of endocrine dysfunction in patients with testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(5):412-8.
- Hansen PV, Trykker J, Andersen J, et al. Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. *Cancer* 1989;64(4):956-61.
- Fossa SD, Theodorsen L, Norman N, et al. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil Steril* 1990;54(3):493-6.
- Brennemann W, Stoffel-Wagner B,Wichers M, et al. Pretreatment follicle-stimulating hormone: a prognostic serum marker of spermatogenesis status in patients treated for germ cell cancer. *J Urol* 1998; 159(6):1942-6.
- Lampe H, Horwich A, Norman A et al.: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *Journal of Clin Oncol* 1997;15:239-45.
- Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub B et al. Impact of chemotherapy on male infertility. *Onkologie* 2001;24:326-30.
- Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, et al.: Semen quality before and after treatment for stage I and 2a seminoma. *Am J Clin Oncol* 2005;20(3):584-8.
- Bieber AM, Marcon L, Hales BF, et al. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on the male reproductive system, spermatozoa, and fertility. *J Androl* 2006; 27(2):189-200.
- Brauner R, Czernichow P, Cramer P, et al. Leydig cell function in children after direct testicular irradiation to acute lymphoblastic leukemia. *The New Engl J Med* 1983; 309:25-28.
- Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980;53:271-8.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on human testis. *Radiat Res* 1974;59:665-78.
- Trasler JM, Hales BF, Robaire B. Paternal cyclophosphamide treatment of rat causes fetal loss and malformations without affecting male infertility. *Nature* 1985;316:144-46
- Dobrzynska MM, Czajka U, Slowikowska MG. Reproductive effects after exposure of male mice to vincristine and to combination of X-rays and vincristine. *Reprod Fertil Dev* 2005,17:759-767.
- Stahl O, Eberhard J, Kepson K, et al. The impact of testicular carcinoma and its treatment on sperm DNA integrity. *Cancer* 2004;100(6):1137-44.
- Spermon JR, Kiemeny L, Meulemann E et al. Tertiary in men with testicular germ cell tumors. 2003;79(3):1543-9.
- Levron J, Madgar I, Shefi S. Et al. IVF outcome with cryopreserved testicular sperm. *Andrologia* 2011;43:48-51
- Giorgetti C, Chinchole JM, Hans E et al. Crude cumulative delivery rate following ICSI using intentionally frozen-thawed testicular spermatozoa in 51 men with non-obstructive azospermia. *Reprod Biomed Online* 2005;11:319-24
- Verheyen G, Vernaev V, Van Landuyt L et al. Should diagnostic testicular sperm retrieval followed by cryopreservation for later ICSI be the procedure of choice for all patients with non-obstructive azospermia?. *Hum Reprod* 2004; 19:2822-30
- Wald M, Ross LS, Prins GS et al. Analysis of outcomes cryopreserved surgically retrieved sperm for IVF/ICSI. *J Androl* 2006;27:60-5.
- Schrader M, Müller M, Sofikitis N et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines. *Urology* 2003;61(2):421-5.
- Klosky JL, Randolph ME, Navid F et al. Sperm cryopreservation practices among adolescent cancer patients at risk for infertility. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26:252-60.
- Sibert L, Rives N, Rey D, et al. Semen cryopreservation after orchidectomy in men with testicular cancer. *BJU Int* 1999; 84:1038-1042
- Steiner H, Holtl L, Maneschg C, et al. Frozen section analysis-guided organsparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. *Urology* 2003; 62:508-513.
- Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001; 166:2161-2165.
- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15:1377-1399.
- Gerl A, Mühlbayer D, Hansmann G et al. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer* 2001;91:1297-303.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.

58. Brinster RL, Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:298-302.
59. West JA, Park IH, Daley GQ et al. In vitro generation of germ cells from murine embryonic stem cells. *Nat Protoc* 2006;1:2026-36.
60. Conrad S, Renninger M, Hennenlotter J et al. Generation of pluripotent stem cells from adult human testis. *Nature* 2008;456:344-9.
61. Golestaneh N, Kokkinaki M, Pant D et al. Pluripotent stem cells derived from adult human testis. *Stem Cells Dev* 2009;18:1115-26.
62. Stukenborg JB, Wistuba J, Luetjens CM et al. Coculture of spermatogonia with somatic cells in a novel three dimensional soft agar-culture system. *J Androl* 2008;29:312-29.
63. Sato T, Katagiri K, Gohbara A et al. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature* 2011;471:504-7.
64. Jahnukainen K, Hou M, Petersen C et al. Intratesticular transplantation of testicular cells from leukemic rats causes transmission of leukemia. *Cancer Res* 2001;61:706-10.
65. Fujita K, Tsujimura A, Miyagawa Y et al. Transplantation of spermatogonial stem cells isolated from leukemic mice restores fertility without inducing leukemia. *J Clin Invest* 2005;115:1855-1861.
66. Fujita K, Tsujimura A, Miyagawa Y et al. Isolation of germ cells from leukemia and lymphoma cells in human in vitro model: potential clinical application for restoring human fertility after anti cancer therapy. *Cancer Res* 2006; 66:11166-11171.
67. Geens M, Van de Velde H, De Block G et al. The efficiency of magnetic activated cell sorting and fluorescence-activated cell sorting in the decontamination of testicular cell suspensions in cancer patients. *Hum Reprod* 2007;22:733-742.