

# Testis kanserinin tedavisi: Hipofiz – gonad aksı ve seksüel fonksiyon üzerine etkisi

## Treatment of testicular cancer: Influence on pituitary-gonadal axis and sexual function

Jacob Lackner, Georg Schatzl, Anke Koller, Peter Mazal, Thomas Waldhoer, Michael Marberger, Christian Kratzik

From the department of Urology and Pathology; and Center of Public Health, Department of Epidemiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Urology, 66 (2): 402-406, 2005

Dr. Ali İhsan Arık

Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the influence of treatment for testicular cancer on the pituitary-gonadal axis and sexual function in long-time survivors after unilateral orchiectomy.

**Methods:** Blood was drawn from patients treated for testicular cancer during routine oncologic follow-up for measurement of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, sexual hormone-binding globulin, testosterone, and bioavailable testosterone. Sexual function was evaluated using the International Index of Erectile Function 15-item (IIEF-15) questionnaire. Patients were grouped according to treatment: group 1 followed a surveillance strategy, group 2 received two cycles of carboplatin monotherapy, and group 3 underwent cisplatin, etoposide, and bleomycin chemotherapy.

**Results:** No statistically significant difference was found in the serum hormonal levels among the three groups, and all hormonal levels were within the 95% confidence range, except for follicle-stimulating hormone. The median serum testosterone level was 3.5 ng/ml in group 1, 3.9 ng/ml in group 2, and 4.2 ng/ml in group 3. In group 1, the median IIEF-15 score was 64.0, and the median Erectile Function (EF) domain score was 28. The median scores in groups 2 and 3 were 62.5 for IIEF-15 and 27.5 for EF and 65.0 for IIEF and 30.0 for EF, respectively. No correlation was found between testosterone level and IIEF-15 of EF score.

**Conclusion:** None of the treatments investigated had a significant influence on the serum hormonal levels in long-term survivors of testicular cancer. Patients undergoing chemotherapy have no greater risk of developing a hormonal disorder than those following a surveillance strategy, and therapy for testicular cancer is not a risk factor for erectile dysfunction.

### ÖZET

**Amaç:** Tek taraflı orşiektomi sonrasında uygulanan testis kanseri tedavisinin hipofiz-gonad aksı ve seksüel fonksiyonlara etkisini araştırmak.

**Metod:** Testis tümürlü hastalardan rutin kontrolleri sırasında luteinize edici hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH), sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG), testosteron (T) ve biyoyararlanımı olan testosteron çalışılmak üzere kan alındı. Seksüel fonksiyonlar Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi-15 (UEFI-15) sorgu anketi ile araştırıldı. Toplam 53 hasta; grup I (n=20): tedavi verilmeden izlem grubunda olanlar,

grup II (n=16): 2 kür karboplatin monoterapisi alanlar, grup III (n=17): cisplatin, etoposid ve bleomisin (BEP) kemoterapi (KT) 'si alanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Üç grup arasında serum hormon düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ve FSH hariç tüm hormon düzeyleri %95 güven aralığında bulundu. Ortalama serum T düzeyi grup I'de 3.5 ng/ml, grup II'de 3.9 ng/ml, grup III'de ise 4.2 ng/ml olarak bulundu. Ortalama UEFI-15 ve Ortalama Ereksiyon Fonksiyonu (EF) sırasıyla grup I'de 64.0 ve 28, grup II'de 62.5 ve 27.5, grup III'de ise 65.0 ve 30.0 olarak bulundu. Serum T düzeyi ile UEFI-15 ve EF skoru arasında ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Testis kanseri tedavisi uzun dönemde serum T düzeylerini etkilememektedir. KT alan hastalar, izlem hastalarına göre hormonal bozukluk ve erektil disfonksiyon açısından daha fazla risk taşımamaktadır.

Testis tümörü ortalama 20-40 yaş arası genç erişkin erkeklerin hastalığıdır. Bu nedenle hastalarda uygulanacak tedavilerin cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi büyük önem taşımaktadır. Yüksek inguinal orşiektomi sonrasında hastalara izlem, KT, eksternal radyoterapi ve retroperitoneal lenfadenektomi gibi tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Testis tümör tedavisinde kullanılan bu yöntemlerin serum T düzeyi ve erektil fonksiyonlar üzerinde etkisi üzerinde yapılan bazı çalışmalar, yazarlar tarafından aşağıda özetlenmiştir. Ancak bu konunun tam olarak aydınlatılmış olduğunu söylemek zordur.

Testis tümürlü hastaların %10-20'sinde erektil disfonksiyon ile birlikte hormonal anormallikler görülebilmektedir (1). KT özellikle cisplatin ve bleomisin, periferal sinirleri ve vasküler sistemi olumsuz etkileyebilmektedir. KT alan hastaların büyük kısmında görülen erektil disfonksiyona bu neden olabilir. Gerl ve ark. özellikle KT alan hastalarda serum T düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir (2). Brennemann ve ark. da tedavi sonrası 60 ay kadar leydig hücrelerinde yetersizlik saptamışlardır (3). Leydig hücrelerinin yarısının kaybı serum T düzeylerinin azalmasına neden olmakta, bunun sonucunda tartışmalı olmakla birlikte hastaların ereksiyon fonksiyonları olumsuz etkilenebilmektedir. Inguinal orşiektomi ve ardından KT bir yıl içerisinde düzelebilecek seksüel disfonksiyona neden olabilmektedir (4). Radyoterapi de küçük kan damarlarına zarar vererek erektil disfonksiyona neden olabilmektedir (5).

Yazarlar bu çalışmanın birincil amacını testis tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinin, serum T düzeylerine ve erektil fonksiyonlara et-

kisini araştırmak olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca hormonal durum ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymanın da çalışmanın diğer amacı olduğunu ifade etmektedirler.

Lackner ve ark bu çalışmaya 53 hasta almışlardır. Evre I seminomlu hastalar izlem veya 2 kr karboplatin (400 mg/m<sup>2</sup>) protokolüne alınmışlardır. Evre I Non-seminomatöz testis tümör (NSTT)'l hastalar da vasküler invazyon durumuna göre izlem ya da BEP KT tedavi şemasına alınmışlardır. Evre II ve III NSTT'l hastalara ise 2 veya 4 kr BEP KT'si verilmiştir. Sadece 2 hastaya RPLND yapılmıştır.

Hastaların ortalama izlem süreleri grup I'de 108 ay, grup II'de 14 ay, grup III'de ise 36 aydır. Hastaların yaşları sırasıyla 40.5, 38 ve 35'dir. 34 hastanın patolojisi seminom iken, 19'unun NSTT'dr.

Sonuç olarak hastaların hormonal parametreleri gruplar arasında benzerlik göstermekteydi. Ortalama UEFİ-15 ve ortalama EF düzeyleri gruplar arasında farklı değildi. Serum testosteron düzeyleri ile ortalama UEFİ-15 ve ortalama EF düzeyleri arasında da herhangi bir ilişki bulunamadı.

## YORUM

Yazarlar bu çalışmanın en önemli sonucunu; testis tümörü tedavisinde kullanılan yöntemlerin (unilateral orşiektomi sonrası izlem, monoterapi ve polikemoterapi) serum T, biyoyararlanımı olan T düzeylerine ve ereksiyon fonksiyonları üzerine etkili olmadığını göstermesi olarak sunmaktadırlar. Diğer alışmalar da buna benzer sonuçlar bildirilmektedir. Ancak bu çalışmanın önemi, özellikle biyoyararlanımı olan T ve SHBG ile yapılan ilk çalışma olmasıdır.

Sürpriz olarak bu çalışmanın izlem kolunda serum T düzeyinin, KT alan diğer gruplara göre daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bu grubun yaş ortalamasının daha yüksek ve izlem sresinin de çok daha uzun olması, bunda etken olabilir. Diğer bir neden de diğer testiste daha önceden var olan fonksiyon bozukluğu olabilir.

KT'nin hormon düzeyleri etkisi konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Pectasides ve ark. KT'nin gonad fonksiyonları üzerinde etkili olmadığını bildirirken (6), diğer bazı çalışmalarda T düzeyinde düşme, LH düzeylerinde ise artma saptanmıştır (2-4, 7). Yapılan bu alışma Pectasides ve arkadaşlarını doğrular nitelikte olup, serum T ve LH düzeyleri üzerinde KT'nin etkili olmadığını göstermektedir.

KT sonrası gelişen erektil disfonksiyonun nedeni net olarak anlaşılamamıştır. Eretil disfonksiyonun hasta yaşıyla kuvvetli bir ilişkisi vardır. Bu konudaki diğer risk faktörleri anjipati, hipertansiyon, hormonal problemler,

medikal ve fizyolojik faktörlerdir.

Yapılan bu çalışmada tedavi yöntemleri ile ereksiyon değerlendirme parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Karboplatin ya da bleomisin alınmasının ereksiyon disfonksiyonuna ya da ciddi seksüel rahatsızlığa neden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın en önemli handikapı, penil damarların dupleks ultrasonografi ile değerlendirilememiş olmasıdır. nk Blander ve ark. ortalama UEFİ-15'in erektil fonksiyonları değerlemede bazı bilgiler verdiği ancak penil akım çalışmalarının yerine geçemeyeceğini bildirmişlerdir (8). Ancak gene de bu çalışmada tedavi yöntemleri ile ortalama UEFİ-15 skoru arasında ilişki bulunmamış olmaması, KT'in penis vaskülarizasyonu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca 2 körlük karboplatin monoterapi alan hastaların, 4 körlük BEP KT'si alanlara göre istatistiksel anlam taşımamakla birlikte daha düşük ortalama UEFİ-15 ve ortalama EF düzeylerine sahip olduğu da dikkat çekmektedir.

Serum T düzeylerinin erektil disfonksiyondaki rolü tartışmalıdır. Orta yaş grubu erkeklerde leydig hücrelerinin sayısının normal olmasına karşılık, serum T düzeyinde hafif azalma, SHBG düzeyinde de hafif artma gösterilmiştir (9). Eretil disfonksiyonu olan erkeklerde yapılmış bir diğer çalışmada, endokrin disfonksiyonunun bunda %17 etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle araştırmacılar erektil disfonksiyonu olan erkeklerde hipofiz-gonad aksının değerlendirilmesinin gerekliliğini belirtmişlerdir (10).

Yeni alışmalar korpus kavernozum'daki östrojen ve T reseptörleri üzerinde yoğunlaşmıştır (11, 12). Aversa ve ark. arteriojenik erektil disfonksiyonu olan hastalarda kısa süreli testosteron kullanımının; serum T, serbest T düzeylerini ve sildenafil'e yanıtı artırdığını göstermişlerdir (13). Ancak Lackner ve ark. yaptıkları bu çalışmada T düzeyleri ile ereksiyon fonksiyonları arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır.

## SONUÇ

Testis tümörü tedavisi sonrasında tek testisi kalan hastalarda uygulanan adjuvan tedavilerin, uzun dönemde serum T ve biyoyararlanımı olan T düzeylerine etkisi olmadığı bu çalışma ile gösterilmiştir. Kemoterapi (monoterapi ya da polikemoterapi, 2 a da 4 kr) endokrin parametreleri etkilememekte ve seksüel fonksiyonları bozmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Shabsigh R: Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy. *Int J Impot Res* 15 (suppl 4): 9-13, 2003
2. Gerl A, Mhlbayer D, Hansmann G, et al: The impact of chemotherapy on leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer* 91: 1297-1303, 2001

3. Brennemann W, Stoffel-Wagner B, Helmers A, et al: Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. *J Urol* 158: 844-850, 1997
4. van Basten JP, van Driel MF, Hoekstra HJ, et al: Objective and subjective effects of treatment for testicular cancer on sexual function. *BJU Int* 84: 671-678, 1999
5. Tinkler SD, Howard GC, and Kerr GR: Sexual morbidity following radiotherapy for germ cell tumours of the testis. *Radiother Oncol* 25: 207-212, 1992
6. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al: Testicular function in patients with testicular cancer treated with bleomycin-etoposide-carboplatin (BEC(90)) combination chemotherapy. *Eur Urol* 45: 187-193, 2004
7. Berger CC, Bokemeyer C, Schuppert F, et al: Endocrinological late effects after chemotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 73: 1108-1114, 1996
8. Blander DS, Sanchez-Ortiz RF, and Broderick GA: Sex inventories: can questionnaires replace erectile dysfunction testing? *Urology* 54: 719-723, 1999
9. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1016-1025, 1991
10. Jannini EA, Screponi E, Carosa E, et al: Lack of sexual activity from erectile dysfunction is associated with a reversible reduction in serum testosterone. *Int J Androl* 22: 385-392, 1999
11. Schultheiss D, Badalyan R, Pilatz A, et al: Androgen and estrogen receptors in human corpus cavernosum penis: immunohistochemical and cell culture results. *World J Urol* 21: 320-324, 2003
12. Dietrich W, Haitel A, Huber JC, et al: Expression of estrogen receptors in human corpus cavernosum and male urethra. *J Histochem Cytochem* 52: 355-360, 2004
13. Aversa A, Isidori AM, Spera G, et al: Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 58: 632-638, 2003.