

# Kanser Tedavisinde Erkek Üreme ve Cinsel Fonksiyonların Yönetimi

Prof. Dr. Ramazan AŞCI  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Üroloji A.Dalı

# Epidemiyoloji

- Kanserli erkek olguların yaklaşık %10'u üreme çağındadır
- Erkeklerde kanser sıklığı
  - <15y için 13.3/100.000
  - 15-39y için 82.7/100.000

# Epidemiyoloji

- 2004-2008 yılları arasında kanser tespit edilen olguların %9'u 45 yaş ve %1'i 20 yaş altında
- 50 yaş altı kanser tedavisi alan olgularda 5 yıllık yaşam oranı %75-80
- Yaşamları boyu her iki erkekten birinde kanser gelişecek
- Bu erkeklerin %4'ü 35 yaş altında olacak

# Kanser ve infertilite

- Kanser fertilite oranlarını düşürüyor
  - 17-44 yaş kanserli olgularda fertilite oranı %25 azalmış<sup>1</sup>
  - 15-45 yaş kanser hastalarında tanı sonrası 10 yıllık kümülatif çocuk sahibi olma oranı % 14<sup>2</sup>
  - Kardeşleri ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası kanserli olguların fertilite şansı %50 azalmış<sup>3</sup>

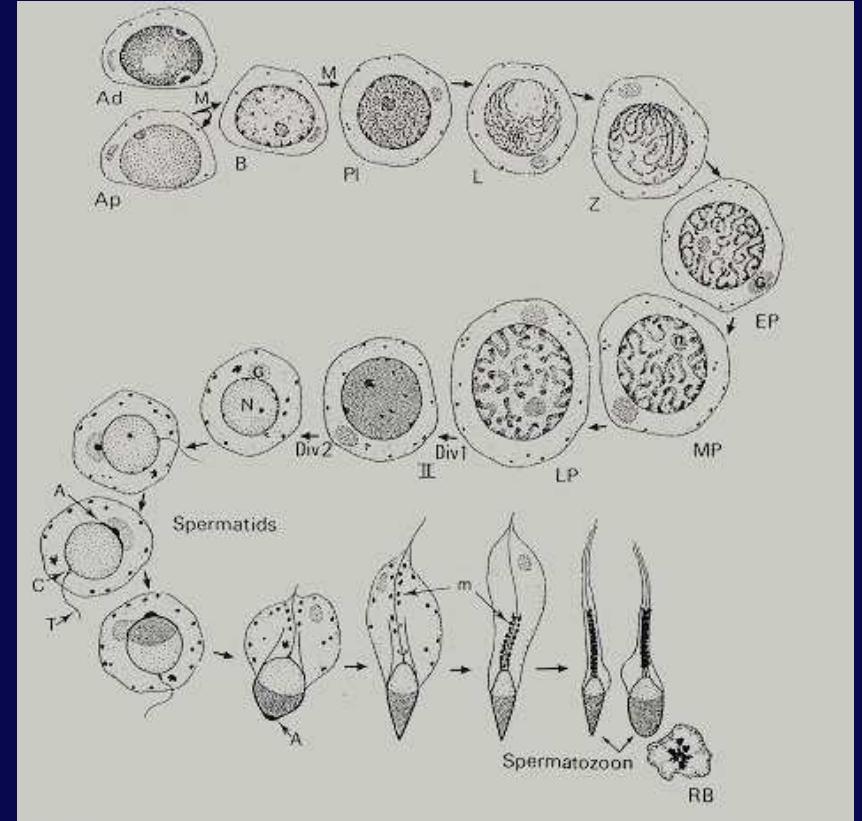
<sup>1</sup>Syse A et al. Psychooncology 2007;16:920-7

<sup>2</sup>Magelssen H et al. Hum Reprod 2008;23:178-86

<sup>3</sup>Madanat-Harjuoja LM et al. Int J Cancer 2008;123:2891-8

# Spermatogenezis

- Doğumda
  - 83.000.000 diploid germ hücresi var
- HHGA
- Testis lokalizasyonu
  - ISI



# Kanser - infertilite

- Kanser-gonadal işlevler
  - Stres
  - Isı artışı
  - Hormon- beta hCG (testis tümörleri)
  - Metabolik-nutrisyonel
  - Sitokinler-sperm işlevi
  - Tümör invazyonu (hematolojik kanserler)
    - Hipotalamus, hipofiz

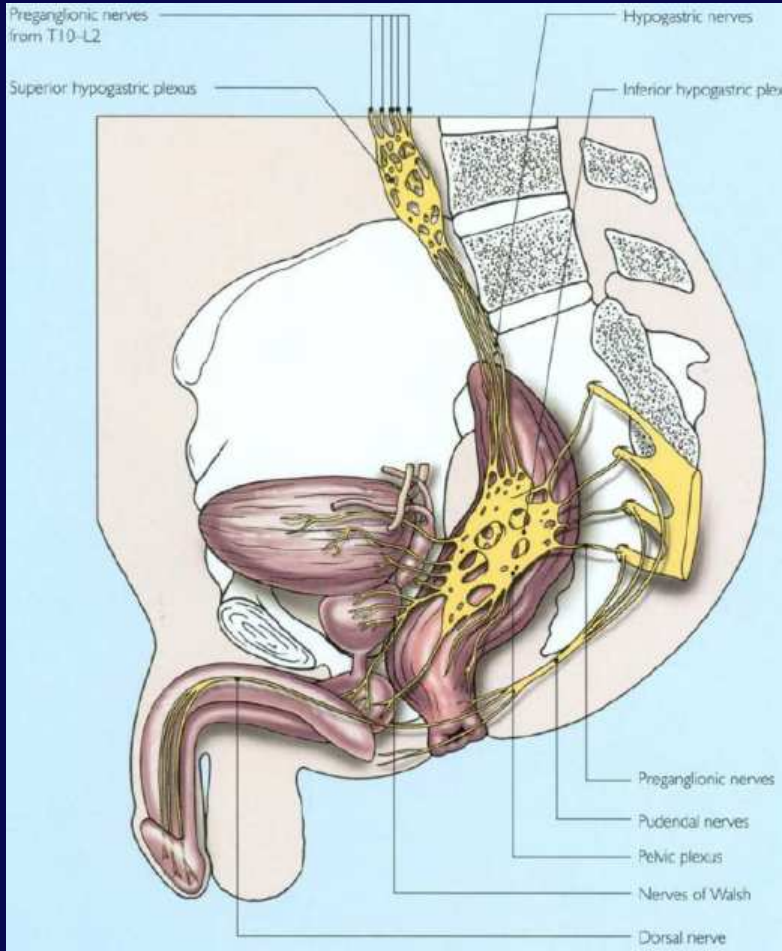
# Kanser - infertilite

- Sperm dondurma sırasında
  - Olguların % 64'ünde semen parametrelerinde anormallik bulunur
  - Testis tümörü, miyeloid lösemi ve lenfoid lösemili olgularda TMSS önemli oranda düşük
  - Seminom daha yüksek oranda bozuyor
  - Hodgkin lenfoma, prostat kanseri, beyin tümörü, sarkoma ve lenfositik kanserler TMSS'lerini etkilemiyor

# Kanser - infertilite

Variable	All	Testicular cancer	Non-Hodgkin's lymphoma	Hodgkin's lymphoma	Leukemia	Gastrointestinal malignancy	Musculoskeletal malignancy	Others	p value
Age (yr)	32.0±7.9	33.4±6.0	33.0±7.0	26.6±5.4	28.5±7.2	48.7±12.9	24.0±4.9	32.5±11.4	0.747
Volume (mL)	2.0±1.3	2.6±1.8	1.6±0.3	1.8±0.6	2.1±0.5	1.7±0.3	1.7±0.4	1.9±0.7	0.127
Sperm concentration (million/mL)	42.3±48.6	<u>25.7±18.1</u>	66.3±70.6	<u>35.0±27.8</u>	<u>31.1±19.1</u>	38.3±22.5	56.0±26.1	35.0±30.2	0.033
Sperm motility (grade A+B) (%)	30.2±19.1	31.7±15.2	28.4±19.4	30.0±10.0	28.7±15.4	31.7±25.7	48.6±28.2	42.2±17.9	0.075
Sperm viability (%)	52.4±15.5	42.2±16.8	61.2±13.9	55.7±15.4	51.7±19.1	60.5±18.2	70.4±17.5	49.5±24.5	0.012
Normal morphology of sperm (%)	14.1±10.2	12.7±10.5	15.4±9.5	11.5±7.7	14.2±12.2	15.5±10.5	13.3±11.2	17.5±10.9	0.549

# Onkolojik cerrahi-infertilite



- Beyin-omurilik cerrahisi
- RPLND
- GUS
  - Prostatektomi
  - Sistektomi
- GIS
  - Pelvik ekzenterasyon
  - Kolonik rezeksiyonlar

# Onkolojik cerrahi-infertilite

- Orşiyektomi



- Sperm sayısı azalır <sup>1</sup>  
(30/35)
  - Azospermi (3/35)
- İzleme uygulanan Evre 1 testis tümörlerinde orşiyektomi sonrası paternalite oranı %65<sup>2</sup>

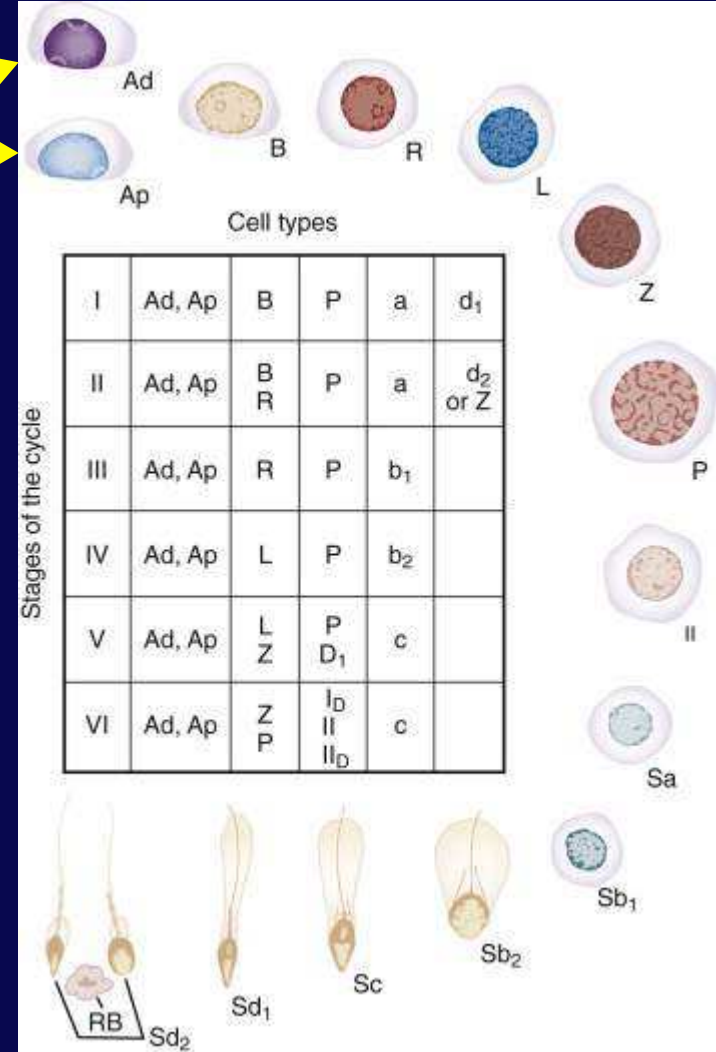
<sup>1</sup> Petersen PM et al. J Clin Oncol 1999; 17:941-7

<sup>2</sup> Herr HW et al. J Clin Oncol 1998;16:733-4

# Kemoterapi/Radyoterapi-infertilite

Radyasyon  
Kemoterapi ajanları

- ✓ K/R doza ve süreye bağlı spermatogonia hasarı yapar (öncelikle spermatogonia Ap)
- ✓ K/R testis üzerine etkileri hasta yaşından bağımsızdır



# Kemoterapi-infertilite

<b>Yüksek risk</b>	<b>Orta risk</b>	<b>Düşük risk</b>
Siklofosfamid	Sisplatin	Vinkristin
İfosfamid	Karboplatin	Metotreksat
Klormetin	Doksarubisin	Daktinomisin
Busulfan	Bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP)	Bleomisin
Melfalan	Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD)	Merkaptopurin
Prokarbazin		Vinblastin
Dakarbazin		
Klorambusil		
Nitojen-mustard, onkovin (vinkristin), prokarbazin, prednizon (MOPP)		

# Kemoterapi-fertilite

Tanı ve tedavi	Tedavi sonrası fertilite durumu
<b>Hodgkin</b>	
MVPP (mustine, vinblastine, procarbazine, prednisolone)	Azospermi (>%90)
MOPP (mustine, vincristine, procarbazine, prednisolone)	Azospermi (>%90)
COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone)	Azospermi (>%90)
ChIVPP/EVA hibrid	Azospermi (>%90)
ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)	Geçici azospermi 18.ayda tümü normospermik
<b>Non-Hodgkin lenfoma</b>	
CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)	Kalıcı azospermi
VAPEC-B	Normospermi (>%95)
VACOP-B	Normospermi (>%95)
MACOP-B	Normospermi (>%95)
VEEP	Normospermi (>%95)

# Kemoterapi-fertilite

Tanı ve tedavi	Tedavi sonrası fertilite durumu
Kemik iliği transplantasyonu (çeşitli tm)	
Siklofosfamid (tek başına)	Yüksek FSH (%40)
Busulfan ve siklofosfamid	Yüksek FSH (>%80)
CBV (siklofosfamid, carmustin, etoposid)	Yüksek FSH (>%95)
Yüksek doz melphalan	Yüksek FSH (>%95)
BEAM = carmustin, etoposid, Ara-C, melfalan)	Yüksek FSH (>%95)
Testis tümörü	
Cisplatin/karboplatin temelli tedavi	Normospermi (%50, 2. yılda)
	Normospermi (%80, 5. yılda)

Howell and Shalet. J Natl Cancer Inst Monogr 2005; 34:12-7.

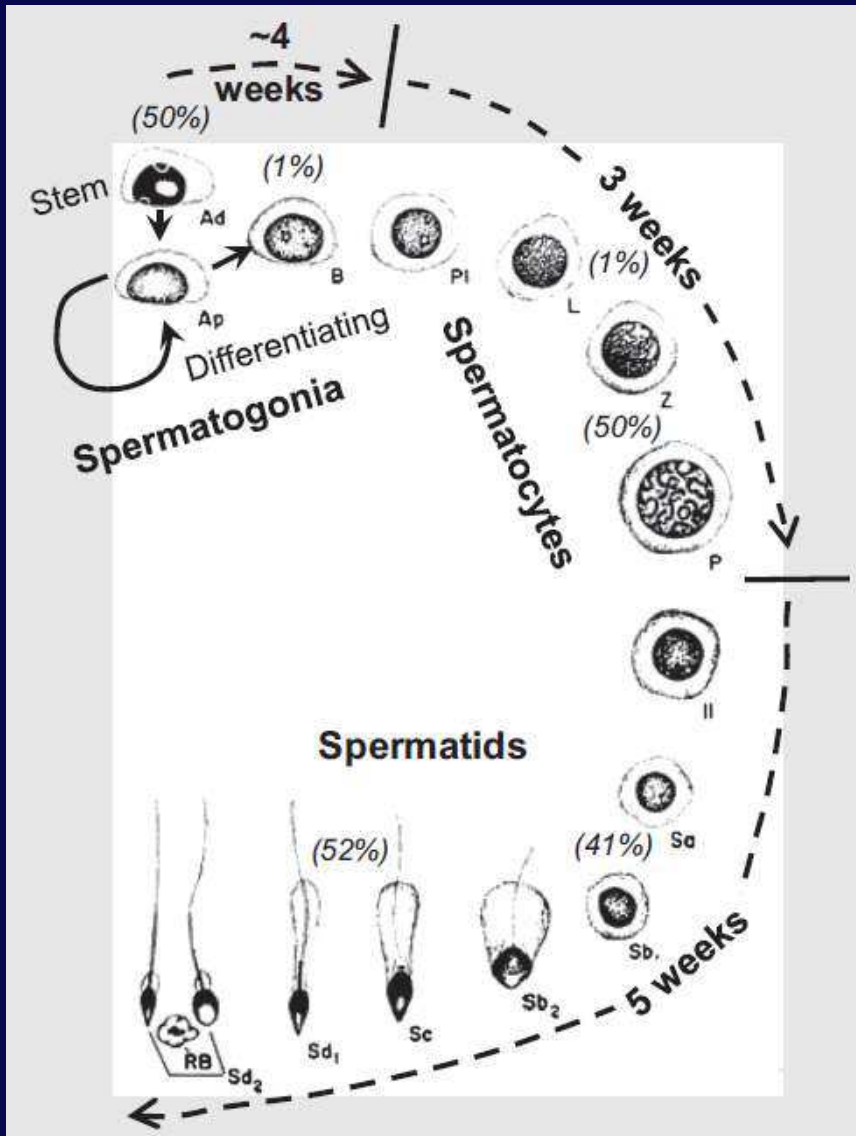
# Çocuklar ve adölesanlarda kanser tedavisi sonrası subfertilite riski

Düşük risk (<%20)	Orta risk	Yüksek risk (>%80)
<b>Akut lenfoblastik lösemi</b> <b>Wilms tümörü</b> <b>Yumuşak doku sarkomu:</b> evre I <b>Germ hücreli tümörler:</b> gonadlar korunmuş ve radyoterapi almamış <b>Retinoblastoma</b> <b>Beyin tümörleri:</b> sadece cerrahi, kraniyal radyasyon <24 Gy	<b>Akut myeloblastik lösemi</b> <b>Hepatoblastoma</b> <b>Osteosarkom</b> <b>Ewing sarkomu:</b> nonmetastatik <b>Yumuşak doku sarkomu:</b> evre II veya III <b>Nöroblastoma</b> <b>Non-Hodgkin lenfoma</b> <b>Hodgkin hastalığı:</b> tedaviyi değiştiren <b>Beyin tümörü:</b> kraniyospinal radyoterapi, kraniyal irradyasyon >24 Gy	<b>Tüm vücut irradyasyon</b> <b>Lokalize radyoterapi:</b> pelvik veya testiküler <b>Kemik iliği</b> <b>transplantasyonuna</b> hazırlık kemoterapi <b>Hodgkin hastalığı:</b> alkilleyici ajanlar ile tedavi <b>Yumuşak doku sarkomu:</b> evre IV (metastatik) <b>Ewing sarkomu:</b> metastatik

# Radyoterapi-infertilite

İnfertilite riski	Tedavi	Doz	Endikasyonlar
<b>Yüksek risk</b>	Kranial radyasyon	>40 Gy	İntrakranial tümörler
	Total vücut radyasyonu	>40 Gy	Kemik iliği transplantasyonu/ Stem hücre transplantasyonu
	Testiküler radyasyon	>2.5 Gy (erişkin)	Testiküler/hematopoetik malignensiler
	Testiküler radyasyon	> 6 Gy (çocuk)	Testiküler/hematopoetik malignensiler ve sarkomlar
<b>Orta risk</b>	Testiküler radyasyon	0.7-6 Gy	Multiple tümörler
<b>Düşük risk</b>	Testiküler radyasyon	0.2-0.7Gy	Testiküler tümörler, saçılım etkisi

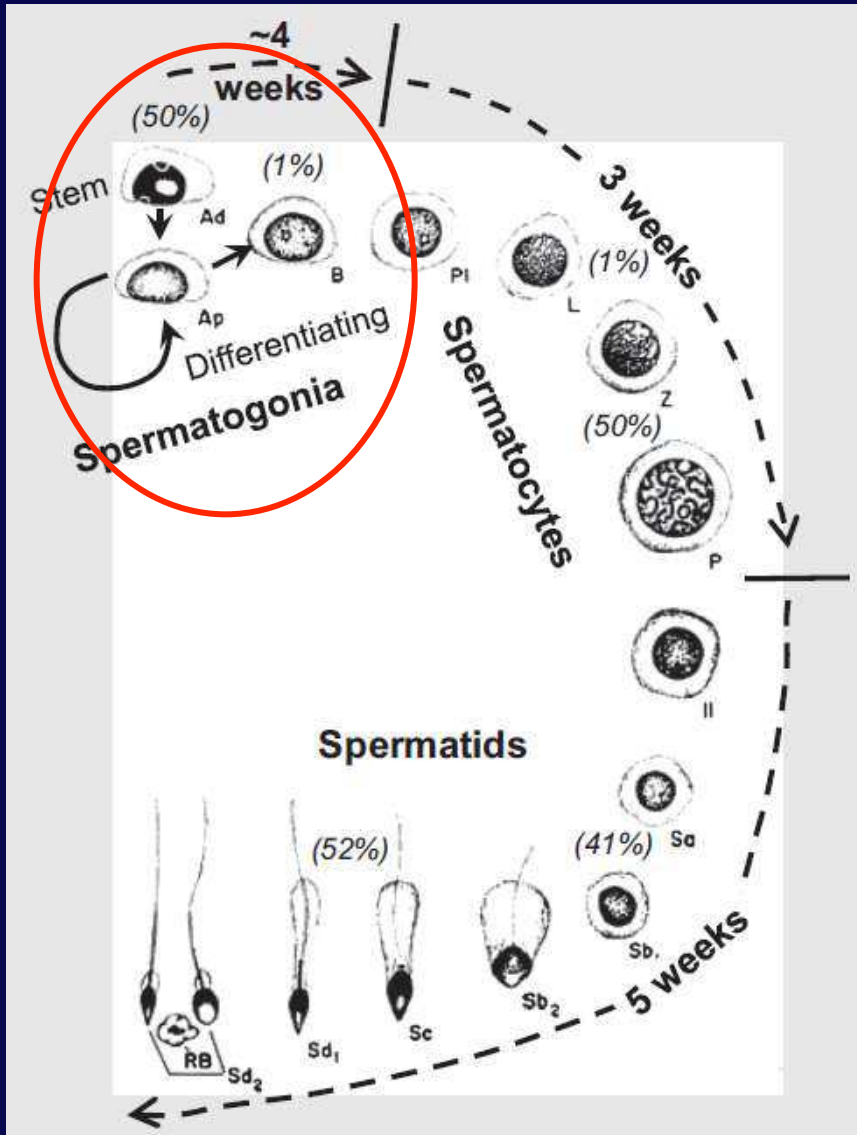
# Radyasyon-infertilite



0.1 Gray (Gy) geçici arrest  
0.65 Gy geçici azospermi  
1.2 Gy kalıcı azospermi

Testis tm için RT dozu 16-18 Gy  
Leydig hücresi 20 Gy üzerinde  
kalıcı etkileniyor

# Radyasyon-infertilite



## 1 Gy tek doz radyasyon

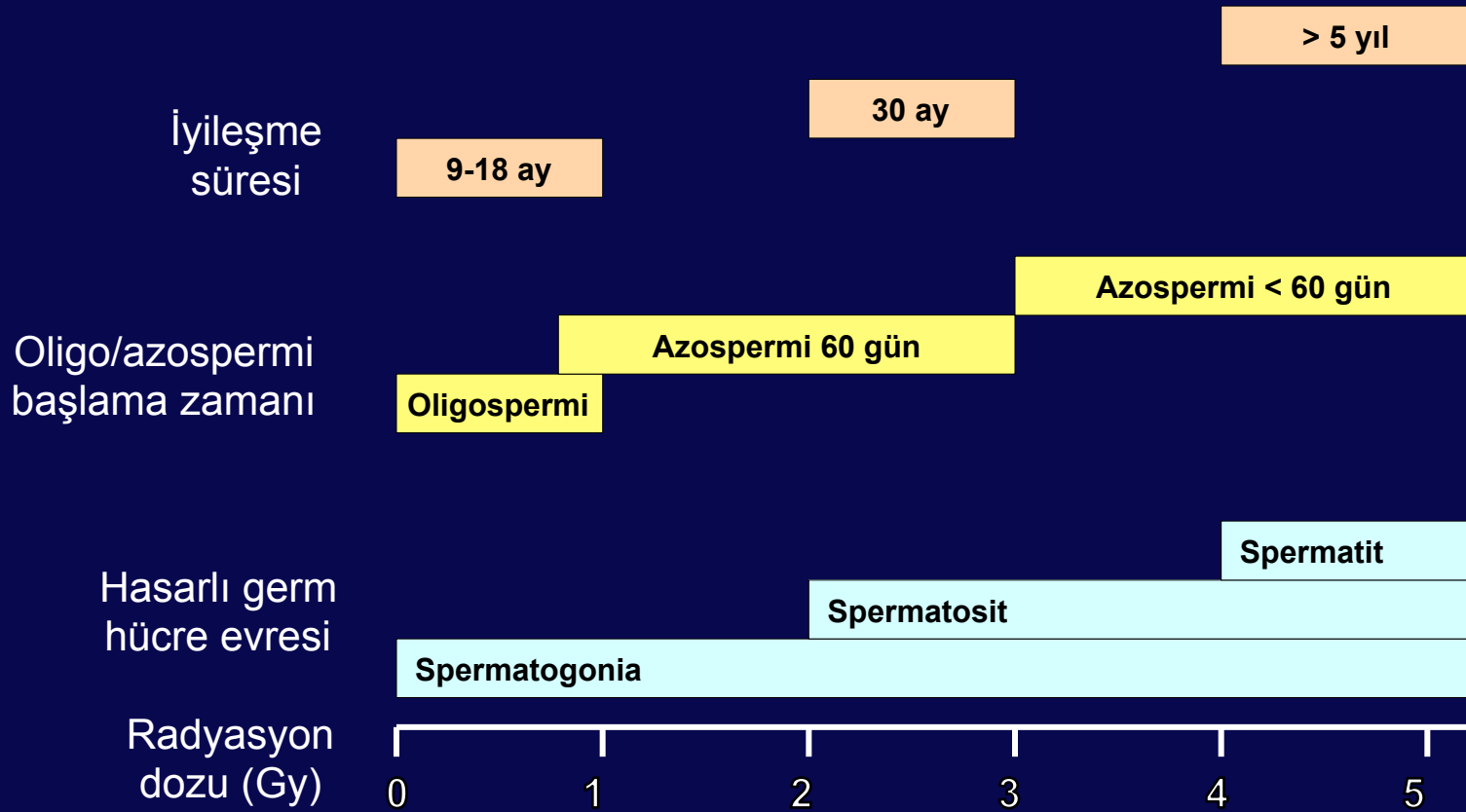
- 2.hafta leptoten spermatozoid
- 3.5.hafta pakiten spermatid
- 10.hafta sperm sayısı
- 18.hafta azospermi

## Radyoterapi sonrası geri dönüşüm

- 21.hafta spermatogonia A self-renewal
- 28.hafta spermatozoa

Tedavi öncesi sperm sayısına ulaşma süresi 2 yıl

# Radyoterapi-infertilite

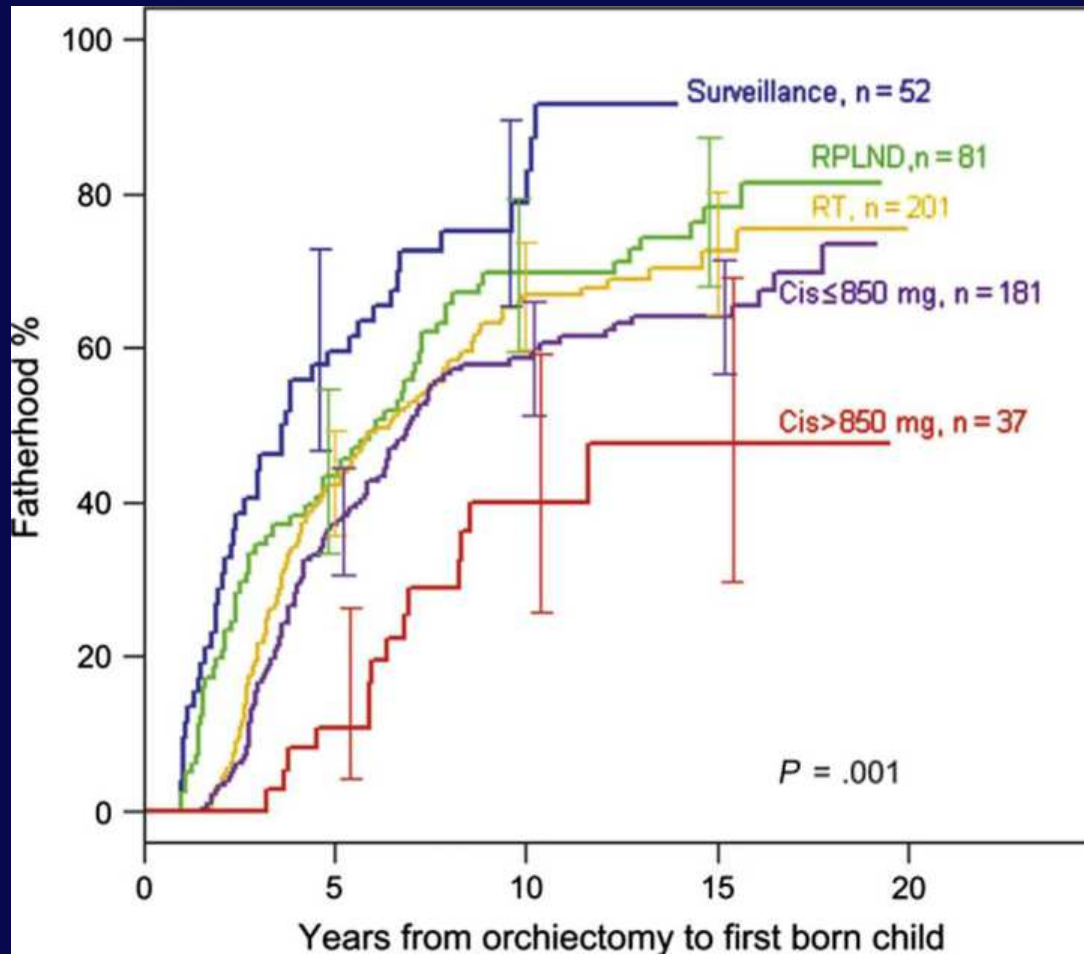


# Hematolojik kanserler-fertilite

- ALL - Olguların %34'ü 0-14 yaş arasında
- Hodgkin Lenfoma- 15-19 yaşlarda sık
- 0-19 yaş arası hematolojik kanserli olgularda uzun yaşam oranı %78–91

	Yüksek risk	Düşük risk
Kemoterapi	Siklofosfamid	Metotreksat
	Busulfan	Merkaptopurin
	Prokarbazin	Vinkristin
		Vinblastin
		Asperiginaz
Radyasyon	Testis (>6 Gy)	Testis (1-6 Gy)
	TBI (10-14 Gy)	Azospermi (R)

# Testiküler kanser-fertilite



# Kanser tanısı almış erkeğin fertilité değerlendirilmesi



- Onkolog-klinisyen
- Androlog-ürolog
- Üreme tıbbı uzmanı
- Androloji laboratuvarı
- Hasta/Ebebeyn

# Kanser tanısı almış erkeklerde fertilitenin korunması

- Hastanın yaşı, istemi
- Kemoterapotik ajanın tipi, dozu, sayısı ve kombinasyonu
- Radyoterapinin dozu, verilmiş şekli, gonadların korunması
- Sperm saklama
  - Kriyoprezervasyon
- Testiküler doku saklama
  - Doku kriyoprezervasyonu

# Kanser olgularında sperm/germ hücresi elde etme, saklama ve fertilizasyon

	Sperm toplama yöntemleri	Kriyoprezervasyon	Fertilizasyon
Prepuberte	Testiküler biyopsi <sup>#</sup>	Stem hücre için doku <sup>‡</sup>	ICSI
Peripuberte	Mastürbasyon Penil vibrostimülasyon Elektroejakülasyon Mikroskopik TESE OncoTESE (testis tm)	Sperm Stem hücre için doku <sup>‡</sup>	ICSI
Postpuberte-erişkin	Mastürbasyon Penil vibrostimülasyon Elektroejakülasyon TESA, PESA MESA, TESE MikroskopikTESE OnkoTESE (testis tm)	Sperm	ICSI

<sup>#</sup>Deneysel öneri

<sup>‡</sup>Stem hücre transplantasyonu

Trost LW and Brannigan RE. Curr Treat Options Oncol 2012; 13:146-60.

# Prepubertal/pubertal

Hasta	Semen analizi	Testis biyopsisi	Intraoperatif analiz	Kriyoprezervasyon yöntemi
Prepubertal		Biyopsi		İmmatür testis protokolü
Pubertal	Dondurmak için uygun değil (<12y, oligozo / azospermi)	Biyopsi+ intraop. analiz	Sperm yok	İmmatür + Matür testis protokolü
	Dondurmak için uygun semen		Sperm var	Semen saklama protokolü

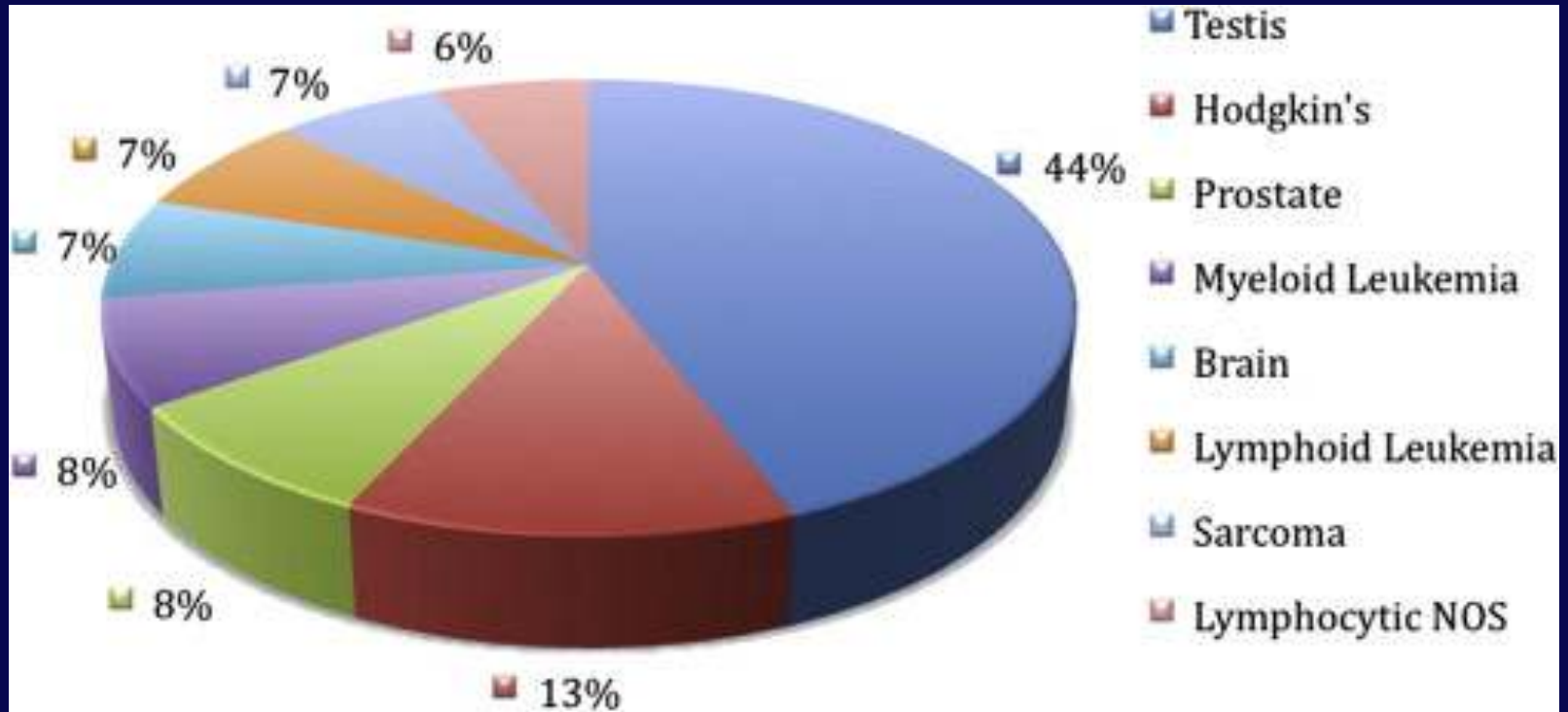
# Sperm kriyoprezervasyon

- Kanser tedavisinden önce 48 saat ara ile iki-üç semen örneği
- Sperm DNA hasarı
  - Kanser
  - Kemoterapi
  - Radyoterapi
  - Kriyoprezervasyon

# Tedavi öncesi sperm kriyoprezervasyon

Çalışma	Olgu sayısı	Yaş (yıl)	Sperm sayısı (M/mL)	Motilite A (%)	Kriyoprez. (%)
Kliesch et al. (1996), Kamischke et al. (2004)	Erişkin (n=740)	20–39	34±6	50±3	88
Kliesch et al. (1996), Kamischke et al. (2004)	Adolesan (n=111)	14–20	48±18	48±5	96
Van Casteren et al. (2008a)	Adolesan (n=80)	14–19	9±7	26±2	66
Menon et al. (2009)	Adolesan (n=156)	13–20	35±3	30±1	3
		11–14	42±66	33±21	81
Daudin et al. (2015)	Adolesan (n=4004)	15–17	52±71	37±21	91
		18–20	49±73	39±21	95

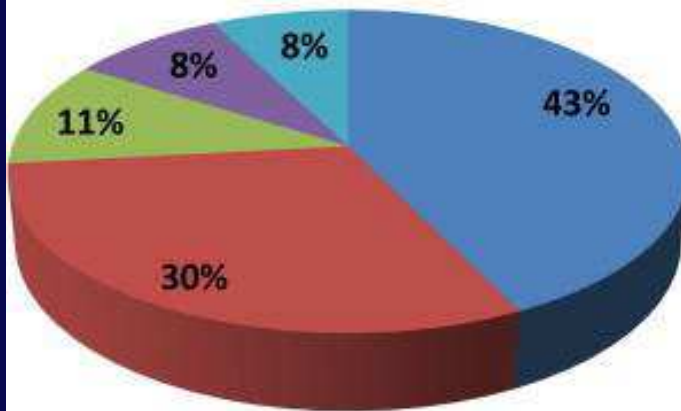
# Sperm bankası-20 yıl



# Sperm bankası-20 yıl

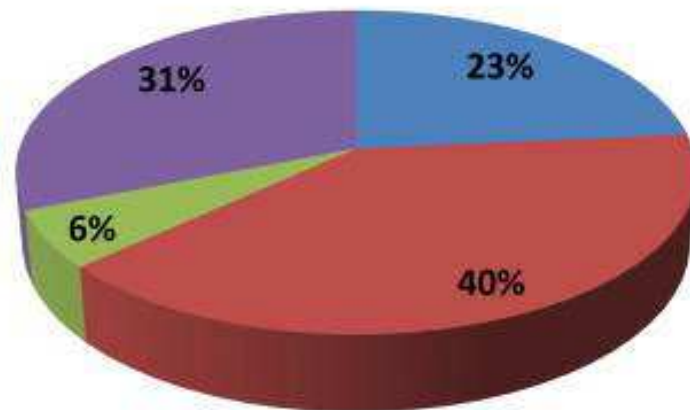
**Outcomes for the 423 cancer patients who attempted banking**

- Ongoing storage (n=181)
- Electively discarded (n=129)
- Failed to bank a sample (n=45)
- Shipped or used for fertility treatments (n=36)
- Discarded due to death (n=32)



**Outcomes for the 348 infertility patients who attempted banking**

- Ongoing storage (n=82)
- Electively discarded (n=138)
- Failed to bank a sample (n=20)
- Shipped or used for fertility treatments (n=108)
- Discarded due to death (n=0)



# Kanser-fertilite

Kanser olgularında dondurulmuş sperm ile ART sonuçları

ART tipi	Çift sayısı	Gebelik sayısı	Gebelik %	Doğum %
IUI	22	9	31.8	27.3
IVF	8	0	0	0
ICSI	38	34	68.4	56.3

# Kanser tedavisi sonrası azospermi- TESE sonuçları

Çalışma	Olgu sayısı	Sperm elde etme oranı
Damani et al. (2002)	23	15/23 (%65)
Meseguer et al. (2003)	12	5/12 (%42)
Zorn et al. (2006)	30	13/30 (43%)
Hibi et al. (2007)	5	3/5 (%60)
Hsiao et al. (2011)	73	27/73 (%37)
<b>OMÜ Tüp Bebek</b>	<b>11</b>	<b>4/11 (%36)</b>

**Kemoterapi sonrası azospermiklerde TESE ile sperm bulma oranları:**

- ✓ Alkilleyici ajanlar %21
- ✓ Non-alkilleyici ajanlar %46

# Kanser tanısı almış erkeklerde fertilitenin korunması-ASCO 2013

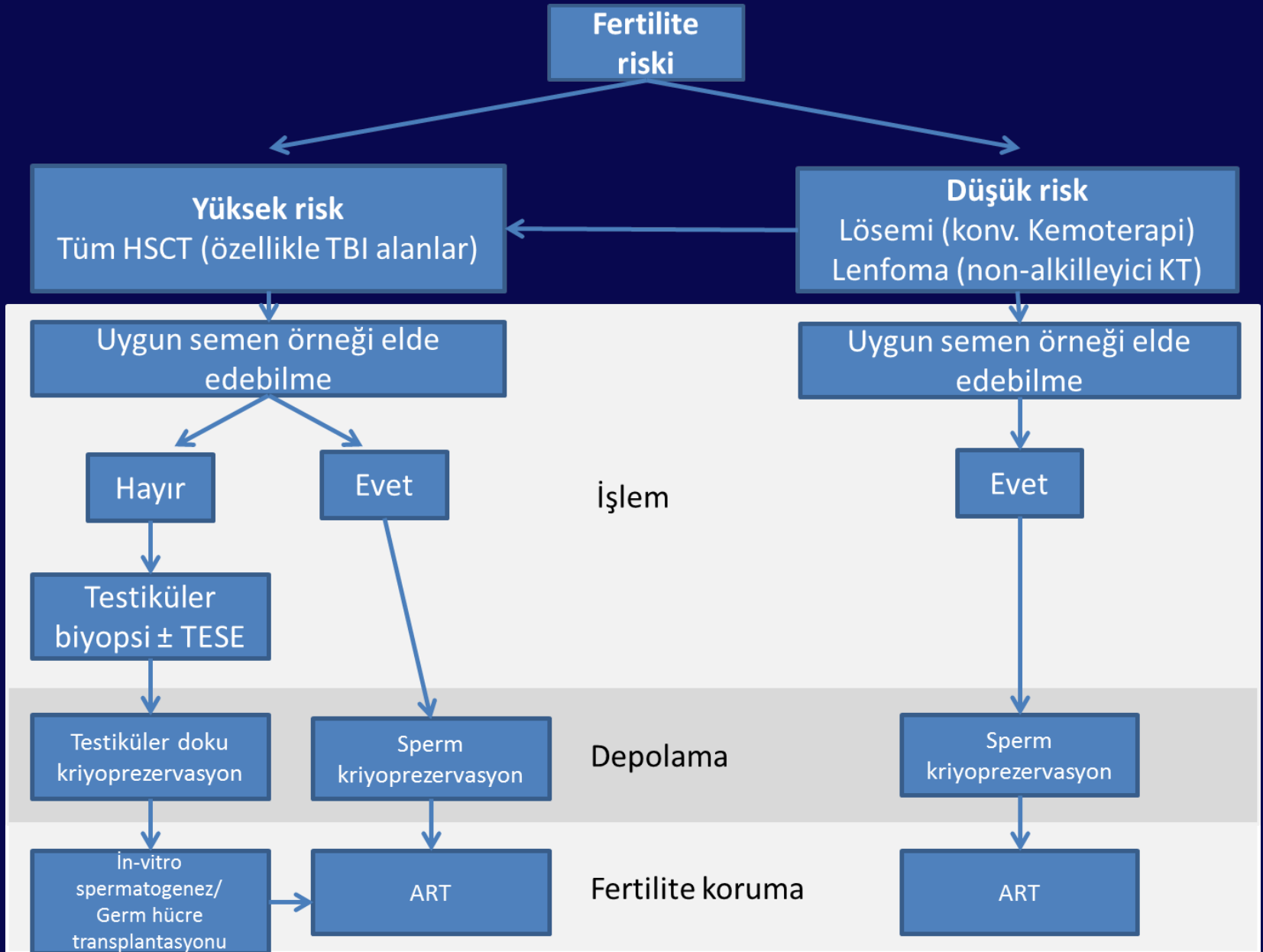
- Kanser tedavisi alacak postpubertal erkekler ile sperm kriyoprezervasyon tartışılmalıdır
- Erkeklerde hormonal tedavi ile gonadların korunması fertiliteyi korumada başarısızdır, önerilmemelidir.
- Testis dokusunun dondurularak saklanması, insan testis dokusunun reimplantasyonu veya greftlemesi, klinik çalışmaların bir parçası veya deneysel protokol olarak önerilmelidir
- Kanser tedavisinin başlamasından sonra toplanan spermlerde genetik hasar riskinin yüksek olacağı hasta ile tartışılmalıdır.

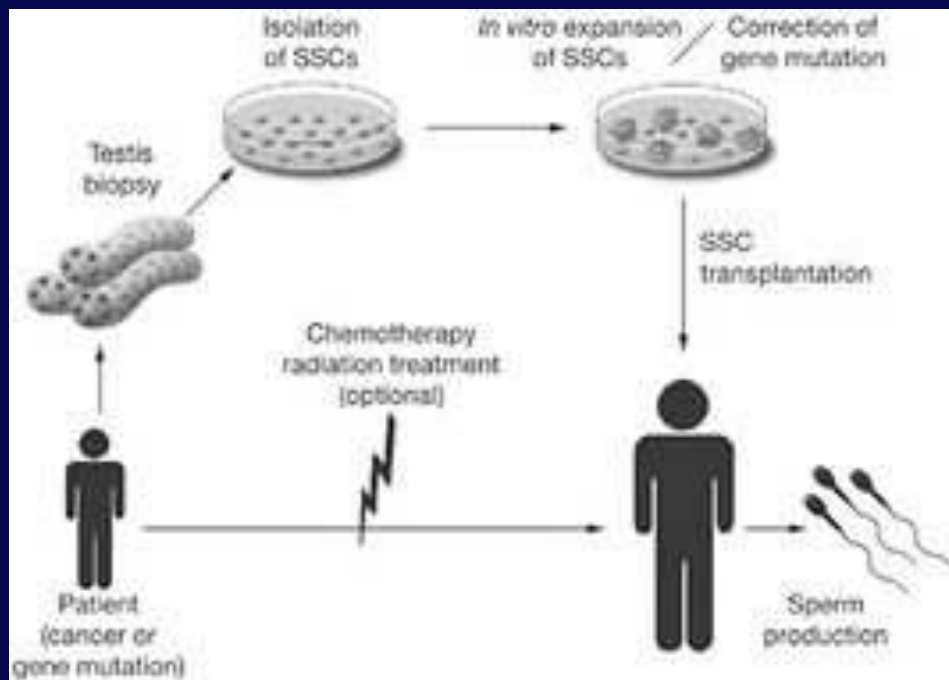
# Kanser tanısı almış erkeklerde fertilitenin korunması-ASCO 2013

- Tek bir tedavi küründen sonra sperm örneğinin kalitesi ve sperm DNA bütünlüğü bozulduğu için sperm toplamanın tedavi başlamadan önce önerilmesi gereklidir.
- Tedavi öncesi sperm sayı ve kalitesi bozuk olması durumunda, kemoterapinin başlaması aciliyeti de var ise, hastaya ikinci bir örnek için bekleme önerilmemelidir. ICSI ile çok az sayıdaki spermler ile de fertilité sağlanabilir.

# Kanser olgularında cinsellik

- Kemo/hormonal tedavi:
  - ED
  - Azalmış libido
  - Ejakulator disfonksiyon
  - Jinekomasti
  - Penil atrofi/fibrozis
- Radyasyon/brakiterapi:
  - ED
  - Penil atrofi/fibrozis
- Cerrahi:
  - ED
  - Vücut imajı bozuklukları
  - Retrograd ejakulasyon





# Testis tümörü-infertilite

İnfertil n=76.083, Vazektomi n=112.655, Kontrol n=760.830

2001-2009 yılları arasında infertil erkeklerde kanser görülme riski yüksek

	HR (95% CI)		
	Infertile vs Control	Infertile vs Vasectomy	Vasectomy vs Control
All malignant Ca	1.49 (1.37 – 1.63)	1.19 (1.07 – 1.32)	1.22 (1.13 – 1.31)
Upper aerodigestive tract	0.99 (0.65 – 1.51)	0.80 (0.49 – 1.29)	1.23 (0.92 – 1.65)
Stomach	0.76 (0.27 – 2.12)	0.47 (0.15 – 1.46)	1.39 (0.77 – 2.52)
Colon + rectum	1.32 (0.97 – 1.80)	1.12 (0.77 – 1.62)	1.11 (0.86 – 1.43)
Liver + gallbladder	1.35 (0.72 – 2.54)	1.79 (0.75 – 4.28)	0.63 (0.33 – 1.23)
Pancreas	1.05 (0.48 – 2.31)	1.26 (0.46 – 3.42)	0.79 (0.40 – 1.56)
Lung	0.71 (0.40 – 1.25)	0.54 (0.29 – 1.03)	1.10 (0.78 – 1.57)
Melanoma	1.37 (1.06 – 1.77)	0.78 (0.58 – 1.04)	1.72 (1.43 – 2.07)
Breast	1.09 (0.33 – 3.62)	0.74 (0.18 – 3.10)	1.31 (0.53 – 3.21)
Prostate	1.78 (1.41 – 2.25)	1.22 (0.93 – 1.59)	1.44 (1.19 – 1.74)
Testis	1.99 (1.47 – 2.70)	1.50 (1.01 – 2.22)	1.27 (0.94 – 1.73)
Bladder	2.29 (1.49 – 3.50)	1.49 (0.89 – 2.49)	1.42 (0.96 – 2.11)
Kidney	0.93 (0.58 – 1.48)	0.88 (0.51 – 1.51)	1.07 (0.76 – 1.52)
Brain + other nervous system	1.16 (0.75 – 1.79)	0.80 (0.48 – 1.33)	1.34 (0.97 – 1.86)
Thyroid	1.52 (1.01 – 2.30)	1.23 (0.75 – 2.03)	1.20 (0.83 – 1.72)
NHL	1.76 (1.39 – 2.23)	1.71 (1.25 – 2.32)	0.99 (0.78 – 1.26)
HL	1.67 (1.04 – 2.67)	1.15 (0.64 – 2.06)	1.30 (0.84 – 1.99)
Leukemia	1.82 (1.29 – 2.59)	1.54 (0.98 – 2.40)	1.11 (0.79 – 1.57)
Esophagus	1.03 (0.41 – 2.60)	1.11 (0.34 – 3.63)	1.05 (0.52 – 2.10)