

BÖLÜM 31

Kemoradyoterapinin Çocuk ve Yetişkin Semen Parametrelerine Etkisi

Seda ŞAHİN AKER¹

GİRİŞ

Son yıllarda kanser tanılarının erken konması ve gelişen tedaviler sonucunda çok sayıda insan yaşamına hastalıksız devam edebilmektedir. Her yıl 0-19 yaş arasında yaklaşık 400.000 çocukluk çağı kanseri ile karşılaşılmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı kanserlerinin %80'i kür olmaktadır (2). 2030 yılına kadar kanser tedavisi sonrası yaşayan kişi sayısının ABD'de 22 milyona ulaşması öngörülmektedir (3). Başarılı tedaviler sonucunda yaşam süresindeki artış, yaşam kalitesinde yükseklik beklentisi, verilen kanser tedavilerinin uzun dönem yan etkisinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur. Kemoterapi ve radyoterapi malignite tedavilerinde son derece etkilidir fakat tedavi kaynaklı gonadotoksik etki kalıcı ya da geçici olabilmektedir. Fertilite kaybı, hem mental hem fiziksel olarak hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Çocukluk çağı kanseri nedeniyle tedavi görmüş erkeklerde erkek infertilite oranı %47 iken kardeşlerinde bu oran %17,5'tir (4).

Kemoradyoterapinin gonodatoksisitesi, spermatogenezis basamaklarına olan etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Spermatogenezis, Leydig, Sertoli hücreleri ve germ hücrelerini içeren kompleks bir süreçtir. Seminifer tübüllerde, Sertoli hücreleri

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, drsedasahinaker@hotmail.com

inflamasyona, infertiliteye yol açmaktadır. Testiküler hasarı belirleyen en önemli unsur radyasyon dozudur. Spermatogoniadaki değişiklikler 0,1 Gy dozlama ile başlamaktadır, kalıcı infertilite ise 2 Gy ve üzeri radyasyon dozu sonucu gelişmektedir (23). 0,1 Gy'e kadar olan dozlarda spermatogoniada kantitatif ve morfolojik değişikliklerle karşılaşılırken; 2-4 Gy dozlarında spermatositler hasarlanır, spermatid sayıları azalır. 4-6 Gy arası dozlar ise spermatozoada belirgin azalma ve spermatitte hasara yol açar (24). Tıpkı kemoterapide olduğu gibi radyoterapide de Leydig hücrelerinin daha rezistan olduğu gösterilmektedir. Castillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALL nedeniyle 12,15,24 Gy radyoterapi alan çocukların hepsi azospermik iken 24 Gy altındaki dozlarda testosteron seviyelerinin normal olduğu tespit edilmiştir (25). Radyoterapi bölünmekte çoğalmakta olan hücreleri etkileyerek hücre apoptozisine neden olmaktadır. Radyoterapi sonrası spermatosit ve sonraki basamaklara dönüşüm yaklaşık olarak 21 haftaya kadar sürebilmektedir. Sperm sayılarındaki düzelme ise alınan doza bağlıdır ve alınan doz 1 Gy ise 7 ay, 6 Gy ise 24 aya kadar sürmektedir. Radyasyon önceki sperm parametrelerine ulaşım 1 Gy dozlarında yaklaşık olarak 24 aya kadar uzamaktadır (24).

Çocukluk çağında alınan kemoradyoterapi toksik ve uzun dönem etkisi olabilmektedir. Tedavi öncesinde fertilitate ile ilgili riskler hakkında aile detaylı bilgilendirilmelidir. Sperm kriyoprezervasyon seçeneği en uygun ve fertilitate korunmasında altın standart yöntemdir ve hasta ve ailesine bu seçenek sunulmalıdır. Prepubertal grupta ise testiküler doku kriyoprezervasyonu tercih edilebilmektedir, in vitro maturasyon tekniği ile spermatogenezis sağlanabilmektedir (26). Çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş hastaların çocuklarında genetik defektler ve konjenital anomali saptanma oranları tedavi almamış gruptan farklı değildir (27). Çocukluk çağı kanserlerinde günümüzde tedavideki olanaklar ve yaşam sürelerindeki iyileşmeler nedeniyle karşımıza sıklıkla fertilitate kaynaklı problemler ile çıkmaktadır. Dolayısıyla hastanın fertilitatesini en az oranda etkileyecek tedaviler ve fertilitate korumak için seçenekler sunulması son derece önem teşkil etmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. (2021). CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347370>
2. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*. 2019 Mar 15;363 (6432):1182-1186. doi: 10.1126/science.aaw4892. PMID: 30872518

3. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer. Clin* 2019; 69:363.
4. Wasilewski-Masker, K.; Seidel, K.D.; Leisenring, W.; Mertens, A.C.; Shnorhavorian, M.; Ritenour, C.W.; Stovall, M.; Green, D.M.; Sklar, C.A.; Armstrong, G.T.; et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: report from the childhood cancer survivor study. *J. Cancer Surviv.* 2014, 8, 437–447.
5. de Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. *Hum Reprod.* 1998 Apr;13 Suppl 1:1-8. doi: 10.1093/humrep/13.suppl_1.1. PMID: 9663765
6. Lee, S.J.; Schover, L.R.; Partridge, A.H.; Patrizio, P.; Wallace, W.H.; Hagerty, K.; Beck, L.N.; Brennan, L.V.; Oktay, K. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *JCO* 2006, 24, 2917–2931
7. De Rooij, D.G.; Kramer, M.F. The effect of three alkylating agents on the seminiferous epithelium of rodents. Depletory effect. *Virchows. Arch. B. Cell. Pathol.* 1970, 4, 267–275.
8. Zhang, X.; Wang, T.; Deng, T.; Xiong, W.; Lui, P.; Li, N.; Chen, Y.; Han, D. Damaged spermatogenic cells induce inflammatory gene expression in mouse Sertoli cells through the activation of Toll-like receptors 2 and 4. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013, 365, 162–173.
9. Choi, Y.J.; Ok, D.W.; Kwon, D.N.; Chung, J.I.; Kim, H.C.; Yeo, S.M.; Kim, T.; Seo, H.G.; Kim, J.H. Murine male germ cell apoptosis induced by busulfan treatment correlates with loss of c-kit-expression in a Fas/FasL and p53-independent manner. *FEBS Lett.* 2004, 575, 41–51
10. Qu N, Itoh M, Sakabe K. Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenesis: The Role of Testicular Immunology. *Int. Mol. Sci.* 2019;20 (4):957. Published 2019 Feb 22. doi:10.3390/ijms20040957
11. Hirayanagi, Y.; Qu, N.; Hirai, S.; Naito, M.; Terayama, H.; Hayashi, S.; Hatayama, N.; Kuramasu, M.; Ogawa, Y.; Itoh, M. Busulfan pretreatment for transplantation of rat spermatogonia differentially affects immune and reproductive systems in male recipient mice. *Anat. Sci. Int.* 2015, 90, 264–274.
12. Bujan, L.; Walschaerts, M.; Moinard, N.; Hennebicq, S.; Saias, J.; Brugnon, F.; Auger, J.; BERTHAUT, I.; SZERMAN, E.; DAUDIN, M.; et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil. Steril.* 2013, 100, 673–680.e2.
13. Green, D.M.; Liu, W.; Kutteh, W.H.; Ke, R.W.; Shelton, K.C.; Sklar, C.A.; Chemaitilly, W.; Pui, C.-H.; Klosky, J.L.; Spunt, S.L.; et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014, 15, 1215–1223
14. Yeh, Y.-C.; Lai, H.-C.; Ting, C.-T.; Lee, W.-L.; Wang, L.-C.; Wang, K.-Y.; Lai, H.-C.; Liu, T.-J. Protection by doxycycline against doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in mouse testes. *Biochem. Pharmacol.* 2007, 74, 969–980.
15. Brämswig, J.H.; Heimes, U.; Heiermann, E.; Schlegel, W.; Nieschlag, E.; Schellong, G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990, 65, 1298–1302.
16. Wallace, E.M.; Groome, N.P.; Riley, S.C.; Parker, A.C.; Wu, F.C.W. Effects of Chemotherapy-Induced Testicular Damage on Inhibin, Gonadotropin, and Testosterone Secretion: Prospective Longitudinal Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 3111–3115
17. Nurmio, M.; Toppari, J.; Kallio, J.; Hou, M.; Söder, O.; Jahnukainen, K. Functional in vitro model to examine cancer therapy cytotoxicity in maturing rat testis. *Reprod. Toxicol.* 2009, 27, 28–34. [

18. Gerres, L.; Brämswig, J.H.; Schlegel, W.; Jürgens, H.; Schellong, G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998, 83, 2217–2222.
19. Steger, K.; Rey, R.; Kliesch, S.; Louis, F.; Schleicher, G.; Bergmann, M. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men: preliminary study. *Int. J. Androl.* 1996, 19, 122–128.
20. Rafsanjani, K.A.; Faranoush, M.; Hedayati, A.A.; Vossough, P. Gonadal function and fertility in male survivors treated for Hodgkin's disease in Iran. *Saudi Med. J.* 2007, 28, 1690–1693.
21. Bahadur, G.; Ozturk, O.; Muneer, A.; Wafa, R.; Ashraf, A.; Jaman, N.; Patel, S.; Oyede, A.W.; Ralph, D.J. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum. Reprod.* 2005, 20, 774–781.
22. Meistrich, M.L.; Wilson, G.; Brown, B.W.; da Cunha, M.F.; Lipshultz, L.I. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992, 70, 2703–2712.
23. Howell, S.J.; Shalet, S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: Damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005, 34, 12–17.
24. Okada K, Fujisawa M. Recovery of Spermatogenesis Following Cancer Treatment with Cytotoxic Chemotherapy and Radiotherapy. *World. Mens Health.* 2019 May;37 (2):166-174. doi: 10.5534/wjmh.180043. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30588779; PMCID: PMC6479085.
25. Castillo LA, Craft AW, Kernahan J, Evans RG, Aynsley-Green A. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:185-9.
26. de Michele, F.; Vermeulen, M.; Wyns, C. Fertility restoration with spermatogonial stem cells. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2017, 24, 424–431.
27. Stensheim, H.; Klungsoyr, K.; Skjaerven, R.; Grotmol, T.; Fosså, S. Birth outcomes among offspring of adult cancer survivors: a population-based study. *Int. J. Cancer* 2013, 33, 2696–2705.