



Testis Kanserli Hastalarda Sperm Dondurma ve İnfertilite

Infertility and Sperm Cryopreservation in Patients with Testicular Cancer

Dr. Mustafa Emre Bakırcıoğlu¹, Dr. Bülent Alıcı²

¹Bahçeci Umut IVF Merkezi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Güncel kanser tedavileri ile genç erkeklerin yaşam süreleri uzamasına karşın kullanılan kemoterapi ve radyoterapi infertiliteye neden olabilmektedir. Bu derlemede amacımız testis kanserli erkeklerde fertilitate potansiyelinin tedavi öncesinde ve sonrasında korunması hakkında literatür bilgilerini incelemektir. Testis kanserli erkeklerde sperm konsantrasyonları diğer kanser tiplerine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Tedavi için kullanılan kemoterapi ve radyoterapi spermatogenezi negatif olarak etkilemektedir. Buna rağmen kemoterapi gören erkeklerin sperm parametreleri 1 yıl sonra, radyoterapi görenlerde ise 2 yıl sonra tedavi öncesi değerlere geri dönebilir. Erkeklerde tedavi öncesinde azospermi görüldüğü durumlarda orşiektomi ile eş zamanlı testisten sperm elde ederek (TESE) sperm saklama uygulanabilir. Sperm dondurma kanser hastalarında fertilitate potansiyelinin korunması için hala altın standarttır. Bu nedenle testis kanseri teşhis edilen erkeklerin tedavilerine başlamadan önce mevcut potansiyellerinin anlaşılması ve sperm dondurma işlemi için infertilite merkezlerine başvurumaları desteklenmelidir. (*Üroonkoloji Bülteni 2014;13:176-181*)

Anahtar Kelimeler: Testis kanseri, sperm dondurma, infertilite

Summary

Modern cancer therapies have greatly improved survival rates in men of reproductive age and younger; however, surgery, chemotherapy and radiation therapy may lead to male infertility. In this review, we would like to investigate fertility status of men with testicular cancer and sperm preservation options before and after cancer treatment. Sperm concentration of patients diagnosed with testicular cancer is lower than other cancer patients. In addition to that chemotherapy and radiotherapy negatively affect spermatogenesis. Radiotherapy have a much more deleterious effect on fertility compared with chemotherapy alone. However, after one year of chemotherapy or two years of radiotherapy, semen parameters may return to basal levels before cancer therapy. If the patient is azospermic before any cancer specific treatment, testicular sperm extraction (TESE) for cryopreservation is an option at the time with orchietomy operation. Sperm cryopreservation is still a gold standard to preserve fertility potential for cancer patients before the cancer specific treatments. Therefore, men diagnosed with testicular cancer should be encouraged to contact with infertility clinics to understand their fertility potentials and for sperm cryopreservation. (*Bulletin of Urooncology 2014;13:176-181*)

Key Words: Testicular cancer, sperm cryopreservation, infertility

Giriş

Testis kanseri (TK) 20-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen malign tümördür. Görülme sıklığı son 40 yıl içerisinde bir çok ülkede artma eğilimindedir ve bu oran 100 binde 5-10 olarak bildirilmiştir (1). TK'leri çoğunlukla germ hücrelerinden köken alırlar (seminom veya nonseminom). Kemoterapi ve radyoterapi tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde günümüzde %90'lara varan oranlarda kür sağlanabilmektedir (2).

Fertilite ile ilgili sorunlar, kanser tedavisi sonrasında genç hastalarda sık olarak karşılaşılmaktadır. TK erkeklerde tedavilerine başlanmadan semen analizleri üzerinde yapılan araştırmada, sperm parametrelerinin fertilitate potansiyelini düşürecek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (3,4). Kanser

tedavisi için kullanılan cerrahi yöntemler, kemoterapi ve radyoterapi spermatogenez ve fertilitate için ayrıca önemli ölçüde risk yaratmaktadır. Huyghe ve ark. tedavi öncesinde çocuk sahibi olan TK'li erkeklerin tedavi sonrası 3 yıllık takipte yeniden çocuk sahibi olmak istediklerinde %67'sinin eşlerinin gebe kalabildiğini tespit etmişlerdir (5). TK'ye yakalanan ve tedaviler sonrası tamamen hastalıktan kurtulan erkeklerde aile kurma ve çocuk sahibi olma isteğinde olanlarda infertilite sorunu ile karşılaşmaktadırlar. Genç yaşta kansere yakalanan erkeklerin %15-%24'ünde sperm dondurma uygulandığı ve yaklaşık %60'ının da infertilite hakkında bilgilendirildiği tespit edilmiştir (6). Bu nedenle 2005 yılında Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) pediatrik

ve yetişkin kanser hastalarının tedavisi ile ilgilenenlere tedavi sonrası infertilite sorunları ile ilgili tavsiyelerini yayınlamışlardır (7,8). Sağlık personelinin kanserin ve tedavisinin fertilité üzerindeki etkileri konusunda bilgi vermeleri, hastaların ileride üreme sağlığının korunması ile ilgili istekleri varsa infertilite merkezlerine yönlendirilmeleri ve uygun zamanda sperm örneklerinin dondurulmasının sağlanması önerilmektedir. Bu makaledeki amacımız yeni literatür bilgilerini derleyerek TK'lı erkeklerde fertilité sorunları ve fertilitéyi korumak için seçenekleri gözden geçirmektir.

Malignitenin Fertilité üzerine Etkisi

Primer malignitenin direkt veya indirekt olarak sperm üretimini olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir. Örneğin TK'lı erkeklerde tedavi öncesi sperm sayılarının diğer kanser tanısı konulan erkeklerle oranla anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (9). Buna ek olarak kanser tedavisi için kullanılan cerrahi yöntemler, kemoterapi ve radyoterapide spermatogenezi olumsuz etkilemektedir (10) (Tablo 1'de testis üzerine etkili radyoterapi ve kemoterapi tedavi protokolleri özetlenmiştir). Sıklıkla kanser tedavilerinde kemoterapötik ajanların kombinasyonu kullanılmaktadır ve bu protokollerin fertilité üzerindeki olumsuz etkileri spesifik yaklaşım şekilleri, dozajı ve ilaca maruz kalma süresine bağlı olarak multifaktöryel nedenlerden ortaya çıkar.

Cerrahi Yöntemlerin Fertilitéye Etkisi

TK'lı erkeklerde testisin radikal orşiektomi uygulanarak alınması gonadal doku kaybı nedeniyle sperm üretiminde azalmalara yol açar. Petersen ve ark. tek taraflı orşiektomi uygulanan 35 erkeğin 30'unda sperm konsantrasyonlarının azaldığını ve 3 hastada azospermi geliştiğini bildirdiler (3). Benzer bir çalışmada Liguori ve ark. tek taraflı orşiektomi sonrası sperm konsantrasyonlarındaki azalmanın non-seminamatöz testis kanserli erkeklerde seminomatöz kanserli olanlara oranla daha fazla olduğunu gösterdiler (11). Bu bildirilere rağmen, Herr ve ark. evre I TK'lı ve unilateral orşiektomi sonrası 41/63 erkeğin (%65) doğal yolla baba olabildiğini göstermiştir (12).

Retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND) operasyonu sırasında sinir koruyucu cerrahi yöntemlerinin uygulamaya girmesi ile ejakülasyon fonksiyonunun korunması sağlanabilmektedir. Foster ve ark. yaptığı çalışmada TK'lı erkeklerin modifiye RPLND sonrası %95-%98 antegrat ejakülasyonun korunduğu ve %76 oranda doğal yolla çocuk sahibi olabildikleri bildirildi (13).

Spermatogenez

Kanser tedavisinin erkek infertilitesi üzerindeki etkilerini anlamak için spermatogenezin embriyolojik ve fizyolojik açıdan oluşumunu anlamak önem taşır. Doğumda testis tamamen gelişimini tamamlamış olmasına rağmen (10 yaşına kadar yaklaşık olarak 83 milyon diploid germ hücreleri bulunur), gerçek spermatogenezis (germ hücre serisinden olgun spermin gelişmesi) puberteye kadar meydana gelmez (14). Germ hücre serisi A (Koyu), A (Soluk) ve B tipi spermatogonia olarak alt gruplara ayrılır (15,16,17). Genel olarak A (koyu) spermatogonia hücreleri mitotik olarak sessizken, A (soluk) olan spermatogonia hücreleri fonksiyonel olarak spermatogenezde hayat boyu aktif rol oynayan hücrelerdir ve her siklusta kendilerini yenilerler (18,19,20). A (koyu) tipte olan hücrelerin döngüsü daha yavaştır ve dioploid hücre deposu olarak hizmet ederler. A (koyu) tipte hücreler pubertede ve toksik etkiler sonrasında azalan

hücre popülasyonunu onarmak için aktif hale geçerler (21,22). Sonuçta A (koyu) ve A (soluk) tipte hücreler bir dereceye kadar reproduktif sağlığı korumada kök hücre hasarı oluşturan etkilere karşı direnç gösterirler (23,24).

Radyoterapi ve Kemoterapinin Fertilité Üzerinde Etkisi

TK'lı erkeklerde malignitenin ve uygulanan cerrahi yöntemlerin fertilité üzerindeki olumsuz etkileri dışında kullanılan çeşitli kemoterapi ajanları ve radyasyon tedavisini sperm üretimi üzerinde etkileri mevcuttur. Sperm üretimi seminifer tubuller içerisinde bulunan germ hücreleri ve üretime destek veren Sertoli hücreleri, A (koyu), A (soluk) tipi spermatogonia hücreleri ve Leydig hücreleri ile gerçekleşmektedir. Yüksek dozlardaki kemoterapi ve radyoterapiye Leydig hücreleri direnç gösterirken, A (soluk) tipte spermatogonia hücreleri nispeten düşük dozda kemoterapi ve/veya radyoterapide apoptozise gidebilir (25,26). Fertilitenin geri dönebilmesi için bu hücrelerin belirli bir süre sonra yeniden A (koyu) tip hücrelerden oluşması gerekmektedir. Daha yüksek dozlarda A (koyu) spermatogonia hücreleri de hasar görüp hastada kalıcı azospermiye ve seminifer tubuller içerisinde sadece Sertoli hücrelerinin bulunduğu yapının oluşmasına neden olabilir (26,27). Uygulanan doz dışında fertilitenin korunmasında kullanılan kemoterapötik ajan, radyasyon uygulamalarında uygulanan bölge, uygulama sıklığı da rol oynamaktadır (28). Çocuklarda yapılan tedavilerin fertilité üzerindeki etkileri kalıcı olabilmekte ve hayat boyu devam edebilmektedir.

Radyasyonun fertilité üzerindeki hasarı direkt maruz kalma veya saçılma şeklinde radyasyon etkisiyle oluşabilir. Radyasyon tedavisi tüm testiküler hücre tiplerinde yani germ hücreleri, Sertoli ve Leydig hücrelerinde, hücrelerin hassasiyetine göre değişik düzeylerde DNA hasarı yapabilir. Bujan ve ark. yaptığı bir çalışmada TK'lı erkeklerde kemoterapi ve radyoterapi sonrasında sperm DNA yapısı üzerindeki etkilenmeler incelemiş ve 6 ay içerisinde sperm DNA fragmantasyonunu en yüksek düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir (29). Radyasyonun DNA hasarı potansiyeli fertilité tedavisinde üremeye yardımcı teknikler kullanımı sırasında dikkate alınmalıdır. Radyasyonun kullanılan total dozu dışında, tedavi protokolünde uygulama şeması da hasar verme derecesini etkiler. Yüksek doz radyasyonun kısa aralıklarla uygulanması daha az hasara yol açarken, düşük dozların uzun bir süre yayılan aralıklarla uygulanması toplamda aynı dozda radyasyona maruz kalınmasına rağmen daha fazla hasar verdiği gösterilmiştir (30,31). Uzun süreli ve düşük dozda radyasyon uygulamasında artmış testis hasarının nedeni tam olarak açıklanamamasına rağmen, A (koyu) ve A (soluk) tipte hücrelerin tekrarlayan radyasyona maruz kalmalarının rezerv germ hücre üretiminde yetersizliğe yol açtığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada değişik radyasyon dozlarının azospermiye yol açması ve spermatogenezin yeniden geri dönüş süreleri araştırılmıştır. Testiste germ hücreleri muhtemel mitotik aktiviteleri daha yüksek olması sebebiyle radyasyona diğer hücrelerden daha fazla hassasiyet gösterirler. 0,1 Gray (Gy) dozunda radyasyon geçici olarak spermatogenezde duraklamaya, 0,65 Gy geçici azospermiye neden olur (32,33). TK tedavisinde retroperitoneal lenf nodlarına uygulanan 16-18 Gy radyasyon uygulanmasında direkt testislere uygulama yapılmamasına rağmen azospermia oluşabilir. Evre 1 ve bazı Evre 2a seminom tanısı alan hastalarda adjuvan infra-diafragmatik radyoterapi tedavi seçeneği arasındadır. Radyasyon uygulama protokollerinin fertilité üzerindeki etkileri incelendiğinde 'dog-leg' (para-aortik

Tablo 1. Sıklıkla kullanılan kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının fertilitte potansiyeli üzerindeki riskleri

	Uygulanan Ajan	Doz	Endikasyonu	
Kemoterapi	Alkalize ajanlar -radyasyon	Trasplant uyumu	KİT/KHT TK, hematopoetik maliniteler, nöroblastoma	
	Busulfan	600 mg/kg	Çoklu ajan protokolleri	
	Klorambucil	1,4 g/m ²	Çoklu ajan protokolleri	
	Klormetilen		Çoklu ajan protokolleri	
	Sisplatin	600 mg/kg	Çoklu ajan protokolleri	
	Yüksek risk	Siklofosfamid	7,5 g/m ²	Hematopoetik kanserler, sarkom, nöroblastom
		Dakarbazin		Çoklu ajan protokolleri
		Ifosfamid	42 g/m ²	Çoklu ajan protokolleri
		Melfalan	140 mg/m ²	Çoklu ajan protokolleri
		MOPP/COPP		Hematopoetik kanserler
		Prokarbazin	4 g/m ²	Çoklu ajan protokolleri
Orta risk	ABVD		Hemapoetik Maliniteler	
	BEP	2-4 siklus	TK	
	Sisplatin	<400 mg/m ²	TK	
	Karboplatin	<2 g/m ²	TK	
	Doksarubisin		Çoklu ajan protokolleri	
Düşük risk	Bleomisin		Çoklu ajan protokolleri	
	Daktinomisin		Çoklu ajan protokolleri	
	Merkaptopurin		Çoklu ajan protokolleri	
	Metotraksat		Çoklu ajan protokolleri	
	Vinblastin		Çoklu ajan protokolleri	
Radyasyon	Kranial Tüm vücut radyasyon	>40 Gy	Intrakranial malinite, KİT/KHT	
	Testiküler	>2,5 Gy (yetişkin) >6 Gy (çocuk)	Testis/Hemapoetik kanserler	
Orta risk	Testiküler	0,7-6 Gy	Çeşitli Kanserler	
Düşük risk	Testiküler	0,2-0,7 Gy	Testis Tümörü, saçılma etkisi	

KİT: Kemik iliği transplantasyonu, KHT: Kök hücre tedavisi, TK: Testiküler kanser, BEP: Bleomisin, Etoposid, Sisplatin, ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin, MOPP: Meklorektamin, onkoverin, prokarbazin, prednison

lenf nodları ve ipsilateral iliak lenf nodları) uygulamalarında yalnız para-aortik lenf nodlarına yapılan uygulamaya göre sperm sayılarının anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir (34,35). Burada radyoterapi yapılan bölgenin geride kalan testise yakınlığı ve ışınlamadan saçılan partiküllerin etkilendiği düşünölmektedir. Yapılan bir çalışmada infra-diafragmatik radyasyon uygulamasında testisin korunmasına rağmen 28 ile 90 cGy arasında değişen oranlarda testisin radyasyona maruz kaldığı tespit edilmiştir (30). Radyasyonu takiben ilk 6 ay içerisinde çok az sayıda sperm ejakölate çıkabilir ve kullanılan doza bağlı olarak bu sperm çıkışı uzayabilir. Azoospermi durumu radyasyon uygulamasının 1 Gy altında olanlarda 9-18

ay, 2-3 Gy arasında 30 ay, 4-6 Gy uygulamada ise 5 yıl kadar sürebildiği tespit edilmiştir (30,32,36). Radyasyon tedavisinin TK'lı erkeklerde fertilitte açısından etkilerini inceleyen Nalesnik ve ark. orşiektomi sonrası evre 1-2a seminom tespit edilen 73 erkte radyoterapi sonrası sperm çıkışlarını araştırmışlar ve sekiz yıllık takip sonunda hastaların %56'sında normal sperm konsantrasyonları saptanırken, 7/11 (%64) erkeğin doğal yolla çocuk sahibi olabildiklerini bildirmişlerdir (37). Bir başka çalışmada ise tedavi öncesi çocuk sahibi olan TK'lı erkeklerin tedavi sonrasında fertilitte sorunu ile karşılaşma riskinin radyoterapiye maruz kalan erkeklerde kemoterapi kullanılanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (5).

TK'lı erkeklerde kemoterapi sonrası tedavinin fertilitte ve spermatogenez üzerindeki etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Sisplatin içeren kemoterapi uygulamalarının etkilerini Lampe ve ark. 178 TK'lı erkekteki sonuçları değerlendirerek bildirdiler (38). Semen analizlerinde 89 erkek uygulama öncesinde normospermi iken tedavi sonrasında %64' yine normospermi, %16'sı oligospermi ve %20'si 1 milyon/ml ve altında olarak tespit edildi. Tedaviden 2 yıl sonra %48'inde, 5 yıl sonra %80'inde sperm sayılarında artış gözlenmiştir. Sperm sayılarının normal sınırlara 5 yıl içerisinde %58 erkekte ulaştığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada iki siklus BEP tedavisi gören erkeklerde sperm sayılarının tedavi öncesi sayılara ulaşması 1 yıl sürerken, iki siklustan fazla BEP alanlarda sperm sayılarının 24 aya kadar uzayan sürede tedavi öncesi değerlere ulaştığı görülmüştür (29). Sisplatin yerine karboplatin kullanımının fertilitte üzerinde etkisi, tedavi öncesi normospermik olan yüksek riskli evre I non-seminomatöz germ hücre tümörleri (NSGCT) olan erkeklerde incelenmiştir. Bu çalışmaya göre karboplatin (BEC) iki siklus uygulananlarda %93, dört siklus uygulananlarda ise %86 uygulama öncesi sperm sayılarına geri dönüş tespit edilmiştir (39).

TK'lı hastalarda uygulanan kemoterapinin sperm kromatin üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Kemoterapinin sperm DNA'sı üzerindeki etkisi için sperm kromatin yapısı değerlendirilmesi (SCSA) (40,41) veya TUNEL (terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated UTP end labeling) testi (42) uygulandığında DNA kırıklarının artmadığı tespit edilmiştir. Ancak comet testi kullanılarak yapılan bir çalışmada sperm DNA hasarının kemoterapi sonrası arttığı ve sperm üretiminin 24 ay sonra düzelmesine rağmen DNA hasarının düzelmediği bildirilmiştir (43).

Kemoterapi sonrası sperm X, Y, 13 ve 21 kromozomlarının FISH (Flourescent in situ hybridization) yöntemi ile incelenmesinde 6 aya kadar sperm anöploidi oranlarının anlamlı olarak yüksek seviyelerde olduğu ve bu 24 aya kadar devam ettiği gösterilmiştir (44). Sonuç olarak kemoterapi sonrası fertilitte tedavisi için 24 ay beklenmesi veya tedavi öncesi dondurulmuş spermelerin fertilitte tedavilerinde kullanılması önerilmektedir.

Azoospermik Erkeklerde Testisten Sperm Elde etme

Üretim bozukluğuna bağlı azoospermik erkeklerin testislerinden sperm elde edilip bu spermilerin ICSI (intracytoplasmic sperm injection) yöntemi ile oositlere aktarımı yoluyla biyolojik olarak baba olmaları sağlanabilmektedir. Schlegel, mikro-TESE (microdissection testicular sperm extraction) yöntemini tarif ederek testis dokusundan operasyon mikroskobu yardımıyla sperm üretebilen bölgelerin seçilebileceğini ve buralardan alınan örneklerde sperm bulma oranlarının klasik yönteme göre daha yüksek olduğunu gösterdi (45). Kemoterapi sonrası azoospermi gelişen erkeklerde tedavi öncesinde sperm dondurma işlemi yapılmamış ise testis dokusundan sperm elde etme yöntemleri kullanılarak sperm bulunması mümkündür. Kemoterapi sonrası azoospermi gelişen 93 erkekte yapılan 114 mikro-TESE ile sperm araştırma işlemi sonrasında, %48 (hasta başına sperm elde etme oranı %42) oranında sperm elde edilmiş ve ICSI sonrası %40 gebelik elde edildiği bildirilmiştir (46). TK'lı erkeklerde sperm elde etme oranı %70 bulunurken, lenfoma nedeniyle kemoterapi gören erkeklerde bu oran %44 olarak gösterilmiştir. TK'lı ve azoospermik 14 olguluk erkekte kontralateral testiste yapılan sperm araştırma işlemi sonrasında 6 erkekte sperm

bulma başarısı sağlanmıştır (47). TK'lı ve azoospermik erkeklerde sitotoksik tedavi öncesinde kontralateral testiste sperm araştırma işlemi önerilmiştir. Olgu sayıları hala kısıtlı olmasına rağmen TK'lı erkeklerde tedavi öncesi veya sonrasında azoospermi ile karşılaşılması durumunda diğer testisten sperm elde etmede başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Sperm Dondurma

Malignite nedeniyle gonadotoksik tedaviler uygulanacak erkeklerin fertilitte potansiyellerinin korunmasında en iyi uygulama hala sperm dondurma işlemidir. Ejakülasyon yoluyla kolaylıkla spermelerin elde edilmesi mümkündür ve bu yolla kanser cerrahisi veya tedavisi öncesinde erkeklerden sperm örnekleri alınıp saklanabilir. Sperm sayıları azalmış olan erkeklerde 48 saat ara ile 2-3 kez örnek toplanması dondurma için yeterli olabilmektedir. Örneklerin kemoterapi ve radyoterapi öncesinde alınması dondurma işleminde oluşabilecek DNA hasarlarını minimize etmek açısından önem taşır (7).

Ejakülat yoluyla sperm alınamayan durumlarda örneğin retrograt ejakülasyon varsa idrar pH'ını alkali hale getirme için hazırlık yapıldıktan sonra boşalma sonrası mesaneden temiz kateter yardımı veya direkt idrardan alınan örnekten sperm ayrıştırılarak elde edilir. Anejaklasyon durumunda epididimden veya testisten aspirasyon veya doku rneği alınarak sperm elde edilebilir. Bu yollarla elde edilen spermelerin dondurulup zrdrlmelerinden sonra sınırlı sayıda hareketli sperm elde edilmesi durumunda bile, mikroenjeksiyon yöntemi kullanılarak bu erkeklerin baba olmaları sağlanabilmektedir.

Günümüzde birçok sperm dondurma protokolü bulunmasına rağmen standart bir protokol bulunmamaktadır. Gamet dondurma teknikleri hala gelişmekte olan ve iyileştirme çabaları devam eden bir alandır. Günlük kullanımda tipik olarak sperm hücrelerini donma etkisinden korumak için gliserol veya diğer saklama solüsyonları eklenerek koruyucu kaplara konulup, sıvı nitrojen içerisinde saklanmaktadır. Ancak çok az sayıdaki spermelerin canlı olarak saklanması için yeni yöntemler denenmekte ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir (48). Sıvı nitrojen içerisinde sperm sağlıklı olarak uzun süre saklanabilmektedir. Clarke ve ark. 6 sperm donörden alınan örnekleri sıvı nitrojen içerisinde 28 yıl saklandıktan sonra 5 rnek IVF uygulamaları için uygun kriterlerde canlı sperm elde edilebileceğini gösterdiler (49). Sperm saklama ile ilgili TK'lı vakaları da içeren 1080 kanser tanısı konulan hastalardan alınan sperm örneklerinin 15 yıllık takip sonrasında sonuçları incelendiğinde, remeye yardımcı tekniklerin kullanımı ile %46,8'inde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (9). Ancak yine de Huddart ve ark. yaptığı çalışmada bu tekniklerin kullanılmasına rağmen hastaların %18'inde infertilite probleminin devam ettiği gözlenmiştir (50).

Sonuç

TK'lı erkeklerde güncel tedavi yöntemleri ile sağlanan yüksek sağ kalım oranları tedavi sonrası hayat kalitesinin arttırılması adına fertilitenin korunmasının önemini arttırmıştır. TK'lı erkeklerin hem cerrahi hem kemoterapi veya radyoterapi öncesi sperm örneklerinin alınıp dondurulması kanserden arandıktan sonra ocuk sahibi olma şanslarını arttırmak adına çok önemlidir. Özellikle rolojik onkoloji ile ilgilenen hekimlerin fertilitenin korunması açısından hastaları ile görüşmelerinde bilgi vermeleri ve sperm dondurma işlemi için teşvik etmeleri gerekmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, et al. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005;116:331-339.
2. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14:128-149.
3. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:941-947.
4. Gilligan T. Testicular cancer survivorship. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:627-639.
5. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer* 2004;100:732-737.
6. Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880-1889.
7. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-2931.
8. Ethics Committee of the American Society for Reproductive M. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83:1622-1628.
9. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online* 2012;24:321-330.
10. Trost LW, and Brannigan RE. Oncofertility and the male cancer patient. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:146-160.
11. Liguori G, Trombetta C, Bucci S, et al. Semen quality before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *Arch Ital Urol Androl* 2008;80:99-102.
12. Herr HW, Bar-Chama N, O'Sullivan M, et al. Paternity in men with evre I testis tumors on surveillance. *J Clin Oncol* 1998;16:733-734.
13. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al. The fertility of patients with clinical evre I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152:1139-1142.
14. Muller J, and Skakkebaek NE. Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. *Int J Androl* 1983;6:143-156.
15. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am J Anat* 1963;112:35-51.
16. Clermont Y. Spermatogenesis in man. A study of the spermatogonial population. *Fertil Steril* 1966;17:705-721.
17. Clermont Y. Renewal of spermatogonia in man. *Am J Anat* 1966;118:509-524.
18. Ehmcke J, Hubner K, Scholer HR, Schlatt S. Spermatogonia: origin, physiology and prospects for conservation and manipulation of the male germ line. *Reprod Fertil De.* 2006;18:7-12.
19. Ehmcke J, Wistuba J, Schlatt S. Spermatogonial stem cells: questions, models and perspectives. *Hum Reprod Update* 2006;12:275-282.
20. Meachem S, von Schonfeldt V, Schlatt S. Spermatogonia: stem cells with a great perspective. *Reproduction* 2001;121:825-834.
21. Simorangkir DR, Marshall GR, Ehmcke J, et al. Prepubertal expansion of dark and pale type A spermatogonia in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) results from proliferation during infantile and juvenile development in a relatively gonadotropin independent manner. *Biol Reprod* 2005;73:1109-1115.
22. van Alphen MM, van de Kant HJ, Davids JA, et al. Dose-response studies on the spermatogonial stem cells of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) after X irradiation. *Radiat Res* 1989;119:443-451.
23. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol* 2010;17:327-331.
24. Kanatsu-Shinohara M, Toyokuni S, Morimoto T, et al. Functional assessment of self-renewal activity of male germline stem cells following cytotoxic damage and serial transplantation. *Biol Reprod* 2003;68:1801-1807.
25. van Alphen MM, van de Kant HJ, de Rooij DG. Depletion of the spermatogonia from the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat Res* 1988;113:473-486.
26. de Rooij DG, van de Kant HJ, Dol R, et al. Long-term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male rhesus monkey. *Biol Reprod* 2002;66:486-494.
27. Meseguer M, Garrido N, Remohi J, et al. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003;18:1281-1285.
28. van Alphen MM, van de Kant HJ, and de Rooij DG. Repopulation of the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat Res* 1988;113:487-500.
29. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril* 2013;100:673-680.
30. Centola GM, Keller JW, Henzler M, et al. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 1994;15:608-613.
31. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980;53:271-278.
32. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993;11:239-247.
33. Howell S, and Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:927-943.
34. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for evre I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1146.
35. Jacobsen KD, Olsen DR, Fossa K, et al. External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma evre I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:95-102.
36. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, et al. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990;18:117-125.
37. Nalesnik JG, Sabanegh ES Jr, Eng TY, et al. Fertility in men after treatment for evre 1 and 2A seminoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:584-588.
38. Lampe H, Horwich A, Norman A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:239-245.
39. 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* 2004;45:187-193.
40. Smit M, van Casteren NJ, Wildhagen MF, et al. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. *Hum Reprod* 2010;25:1877-1883.
41. Stahl O, Eberhard J, Cavallin-Stahl E, et al. Sperm DNA integrity in cancer patients: the effect of disease and treatment. *Int J Androl* 2009;32:695-703.
42. Spermon JR, Ramos L, Wetzels AM, et al. Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1781-1786.

43. O'Flaherty C, Hales BF, Chan P, et al. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril* 2010;94:1374-1379.
44. Tempest HG, Ko E, Chan P, et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008;23:251-258.
45. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-135.
46. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl* 2013;15:35-39.
47. Schrader M, Muller M, Sofikitis N, et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology* 2003;61:421-425.
48. Desai N, Goldberg J, Austin C, et al. Cryopreservation of individually selected sperm: methodology and case report of a clinical pregnancy. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:375-379.
49. Clarke GN, Liu de Y, Baker HW. Recovery of human sperm motility and ability to interact with the human zona pellucida after more than 28 years of storage in liquid nitrogen. *Fertil Steril* 2006;86:721-722.
50. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005;93:200-207.