

ALI LAHKO OZDRAVIMO BOLNIKE S SEMINOMOM IN OHRANIMO NJIHOVO
OPLODITVENO SPOSOBNOST?

Viljem Kovač

Ključne besede:

novotvorbe v modih
seminom
stranski učinki onkološkega zdravljenja
analiza semenskega izliva
spermatogeneza

IZVLEČEK

Bolnike z nenapredovalim seminomom moda lahko pozdravimo v skoraj 100 %, oploditvena sposobnost po onkološkem zdravljenju pa je ohranjena pri dveh tretjinah teh bolnikov. Odločamo se za takšen način zdravljenja, ki je najbolj učinkovit, ki pa hkrati povzroča najmanj trajnih okvar na bolnikovem organizmu.

Limfadenektomija retroperitonealnih bezgavk pri bolnikih z neseminomskimi tumorji testisov se danes izvaja manj radikalno kot včasih. Tako se najlaže izognemo motnjam pri ejakulaciji, ki jih lahko naknadno po operaciji zdravimo z elektrostimulacijo ali plastično operacijo.

Najpomembnejše zdravilo v kombinirani kemoterapiji je cisplatin, ki je na srečo manj gonadotoksičen kot nekateri drugi kemoterapevtiki.

Pooperativno obsevanje retroperitonealnih bezgavk lahko s sipanim žarčenjem sproži motnje spermatogeneze, zato med obsevanjem uporabljamo posebne svínčene zaščitne obloge, s katerimi nam je uspelo go - nadno dozo zmanjšati na eno tretjino oziroma na skoraj 1 % tumorske doze.

Ker se pri vseh bolnikih ne moremo popolnoma izogniti nepopravljivim okvaram oploditvene sposobnosti, se bolniki lahko že pred zdravljenjem odločijo za konzerviranje semenskega izliva.

Viljem Kovač, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Sodobno zdravljenje omogoča vedno številnejšim bolnikom z rakom daljšo dobo preživetja oziroma ozdravitev. Omenjeno spoznanje velja še zlasti za bolnike s seminomom testisa, pri katerih je preživetje brez znakov bolezni skoraj 100 %, seveda, če bolezen odkrijemo v njenih začetnih stadijih (1, 2). Onkološko zdravljenje (obsevanje, kemoterapija, kirurški posegi) žal prizadeva funkcije mnogih organskih sistemov, posledica tega pa je slabša kvaliteta življenja po sicer uspešnem zdravljenju.

V klinični praksi se srečujemo z mladimi bolniki (v reproduktivni dobi), ki si želijo po ozdravitvi ustvariti družino in imeti otroke. Zato je važno, koliko in za kako dolgo z onkološko terapijo okvarimo eksokrino funkcijo zdravih testisov (5) ter na kakšen način bi lahko to funkcijo čim bolj ohranili (6).

VPLIV KIRURŠKE TERAPIJE NA OPLODITVENO SPOSOBNOST

Bolniki s seminomom v začetnih stadijih pričnejo zdravljenje s semikastracijo (unilateralno orhiektomijo), ki ne vpliva bistveno na njihovo plodnost. Kljub temu opažamo po operaciji različne stopnje okvar spermatogeneze, kar si razlagamo s fizičnim in psihičnim stresom ob operativnem posegu (6). Omenjene motnje se običajno popravijo.

Pri bolnikih z neseminomskimi tumorji testisa ali z napredovalimi seminomi izvedemo poleg ingvinalne semikastracije tudi retroperitonealno limfadenektomijo. Po radikalni odstranitvi retroperitonealnih bezgavk pa so često opažali okvarjeno inervacijo spolnih organov in motnje ejakulacije (7). Zmanjšana oploditvena sposobnost je bila lahko nepopravljiva, zato se sedaj odločamo za manj radikalne operacije, ki ohranjajo eksokrino funkcijo zdravega testisa (8, 9), kar se zdi bolj uspešno, kot pa pooperativna elektrostimulacija ali dodatna plastična operacija.

VPLIV KEMOTERAPIJE NA OPLODITVENO SPOSOBNOST

Bolnike z napredovalimi stadiji neseminomskih in seminomskih tumorjev zdravimo tudi s kemoterapevtiki (10), ki jih kombiniramo po dogovorjenih shemah.

Vedno več je poročil o škodljivem vplivu citostatikov na človekovo razmnoževalno sposobnost (11). Čeprav je bilo splošno sprejeto mnenje, da kemoterapija povzroča sterilnost, je danes nesporno, da je okvara sposobnosti oploditve često reverzibilna (v več kot polovici primerov), če uporabljamo za zdravljenje cisplatin (12). Ta kemoterapevtik je tudi sicer najuspešnejše zdravilo pri zdravljenju raka testisov.

VLIV RADIOTERAPIJE NA OPLODITVENO SPOSOBNOST

Tudi ionizirajoče sevanje lahko tako pri živalih kot pri človeku okvari eksokrino funkcijo testisov (13, 14). Po obsevanju zapažamo zmanjšano oploditveno sposobnost, ki se kaže v spremenjeni kakovosti semenškega procesa (6, 15).

Stopnja okvare je odvisna od:

- aplicirane doze,
- načina frakcioniranja,
- kombinacije obsevanja z zdravili, ki povečujejo senzibilizacijo tumorja ali ki zaščitijo zdravo tkivo,
- stopnje primarne oploditvene sposobnosti bolnikov (6, 13, 16, 17, 18).

Bolnike s seminomom v nenapredovalem stadiju bolezni zdravimo s semikastracijo in pooperativnim obsevanjem retroperitonealnih bezgavk (1,2,6,10). Zdravega testisa ne obsevamo, vendar ta zaradi sipanega žarčenja vseeno prejme določeno sevalno dozo. Ker je stopnja okvare spermatogeneze odvisna predvsem od gonadne doze (6,14,16), se skušamo sipanemu žarčenju čim bolj izogniti.

ZAŠČITA PRED SIPANIM ŽARČENJEM V ČASU OBSEVANJA

V Onkološkem inštitutu v Ljubljani uporabljamo kar tri vrste zaščite pred sipanim žarčenjem (6, 19):

- S posebnimi svinčeniimi bloki, ki jih namestimo ob izhodu žarkov iz linearnege pospeševalnika, skušamo čim bolj natančno omejiti obsevalno polje in zmanjšati penumbro.
- Ko se bolnik obseva odspredaj, mu testis namestimo v svinčen kontejner (kontaktna zaščita).
- Ko se bolnik obseva odzadaj, uporabljamo stojalo, ki ga namestimo na glutealno regijo, tik ob obsevalno polje in mesto prekrijemo s svinčeniimi zaščitnimi oblogami (kontaktna zaščita).

Na ta način lahko izredno zmanjšamo obsevalno dozo, ki jo prejmejo gonade. Ta doza znaša brez zaščitne obloge 4,2 % aplicirane tumorske doze, z zaščitno oblogo pa le blizu 1 % (19). Seveda se pri tem močno zmanjša tudi okvara spermatogeneze (6).

PREGLED IN KONZERVIRANJE SEMENSKEGA IZLIVA

Veliko bolnikov s rakom testisov ima že pred zdravljenjem nekoliko okvarjeno spermatogenezo (6, 9). Zdravljenje raka (kirurško, kemo-terapevtsko, obsevalno) pa mu lahko dodatno okvari oploditveno sposobnost, kar je lahko pri nekaterih bolnikih nepopravljivo (8, 12).

Zato vsakemu bolniku že pred zdravljenjem povemo, da ima možnost konzervacije semenskega izliva. (Seveda sta pregled in konzerviranje semenskega izliva možna le ob bolnikovem svobodnem pristanku in lastnem preudarku ter v skladu z določbami helsinško-tokijske deklaracije).

Odvzem, pregled in konzervacijo semenskega izliva opravljajo na Univerzitetni ginekološki kliniki v Ljubljani, DE za reprodukcijo, po običajnem rutinskem postopku (20).

Po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije je zaželeno, da traja spolni post pred odvzemom semena 2 dni. Življenjska doba semenčic je 2, redko 3 dni, zato se z dvema dnevi spolne abstinence najbolj približamo optimalnim fiziološkim pogojem za oploditev. Daljši ali krajši spolni post je manj ugoden (20).

"Comite Internacional de andrologia" (CIDA) priporoča naslednje izraze za opisovanje semenskega izliva:

normozoospermija	= normalno število semenčic v semenskem izlivu (20×10^6 in več semenčic na liter)
oligozoospermija	= zmanjšano število semenčic v semenskem izlivu
hiperzoospermija	= preveliko število semenčic v semenskem izlivu
astenzozoospermija	= zmanjšana gibljivost semenčic
teratozoospermija	= zmanjšan delež normalnih oblik semenčic
nekrozoospermija	= mrtve semenčice v semenskem izlivu (sploh ni gibljivih semenčic)
azoospermija	= v semenskem izlivu ni semenčic
hipospermija	= zmanjšana količina semenskega izliva (manj kot 1,5 ml)
hiperspermija	= prevelika količina semenskega izliva (več kot 5 ml)
aspermija	= ejaculatio sicca = ni semenskega izliva

Običajno vidimo po zdravljenju pri naših bolnikih kombinirane okvare semenskega izliva, n.pr. **oligoastenoteratozoospermijo** različnih stopenj, kar pomeni, da je v semenskem izlivu manj kot 20×10^6 semenčic na liter: gibljivost semenčic je zmanjšana, delež normalnih oblik pa manjši od 50 %.

Pregledovanec mora biti pred pregledom v dobri psihofizični kondiciji, česar seveda pri naših bolnikih ne moremo vedno doseči. Za bolnike bi bilo najbolje, da bi oddali semenski izliv še pred operacijo in ne po njej, tik pred obsevanjem ali kemoterapijo, ko se navadno mudi. Preiskovanec naj bi bil motiviran, umirjen, spočit, afebrilen, brez znakov vnetja v urogenitalnem področju; zadnje tri mesece naj tudi ne bi imel kake bolezni z visoko telesno temperaturo.

Takšni optimalni pogoji so seveda bolj izjema kot pravilo. Vendar pa se - sicer redko - primeri, ko konzervacija semenskega izliva ni bila narejena zaradi patološkega izvida ob njegovi analizi, po več kot dveh letih pa je bolnikova žena zanosila "per vias naturales". Takšni primeri so povsem razumljivi, saj se po Fossi in sod. kar 63 % bolni-kompovrne oploditvena sposobnost že v 30 mesecih (9).

ZAKLJUČEK

Sodobne metoda zdravljenja raka omogočajo danes vse večjemu številu bolnikov ozdravitev. Prav tako pa skušamo z (a) manj radikalno retroperitonealno limfadenektomijo, (b) z manj toksično, a uspešno kemoterapijo in (c) s ščitenjem bolnikov pred sipanim žarčenjem čim manj okvariti oploditveno sposobnost. Ker pa pri vseh bolnikih te sposobnosti ne uspemo ohraniti, je konzervacija semenskega izliva pred zdravljenjem še vedno najbolj zanesljiva metoda.

LITERATURA:

1. Hunter M, Peschel RE. Testicular seminoma. Results of the Yale university experience, 1964-1986. *Cancer* 1989; 64: 1608-11.
2. Epstein BE, Order SE, Zinreich ES. Staging, treatment, and results in testicular seminoma. *Cancer* 1990; 65: 405-11.
3. Chapman RM. Effect of citotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Seminars in Oncology* 1982; 9: 84-94.
4. O'Sullivan B, Sutcliffe SB. The toxicity of radiotherapy. *Clin Oncol* 1985; 4: 485-509
5. Matus-Ridley M, Nicosia SV, Meadows AT. Gonadal effects of Cancer therapy in boys. *Cancer* 1985; 55: 2353-63.
6. Kovač V, Umek B, Marolt F, Škrk J, Reš P, Kuhelj J. The influence of radiotherapy on spermatogenesis in patients with testicular seminoma in relation to protection from scattered radiation. *Radiol Jug* 1990; 24: 191-4.
7. Narajan P, Lange PH, Fraley EE. Ejaculation and fertility after extended retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *J Urol* 1982; 127: 685-8.
8. Javadpour N, Moley J. Alternative to retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation and fertility in stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 1985; 55: 1604-6.
9. Fossa SD, Aass N, Molne K. Can we cure testicular cancer and retain fertility? In: Murphy GP, Khoury S, editors. *Therapeutic progress in urological cancer*. New York: Alan R. Liss. Inc., 1989; 769-77.

10. Clemm Ch, Salat Ch, Ehrhart H, Wilmanns W. Treatment of the malignant germ cell tumor. *Radiol Iug* 1990; 24: 283-7.
11. Shalet SM. Effect of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. *Cancer Treat Rev* 1980; 7: 141-52.
12. Stuart NSA, Woodroffe CM, Grundy R, Cullen MH. Long-term toxicity of chemotherapy for testicular cancer - the cost of cure. *Br J Cancer* 1990; 61: 479-84.
13. Pinon-Lataillade G, Maas J. Continuous gamma-irradiation of rats: dose-rate effect on loss and recovery of spermatogenesis. *Strahlentherapie* 1985; 161-6.
14. Ash P, The influence of radiation on fertility in man. *Br J Rad* 1980; 53: 271-8.
15. Schlappack OK, Kratzik C, Schmidt W, Spona J. Spermiogenese nach Strahlentherapie wegen Seminoms. In: Schmoll, Weisbach, editors. *Diagnostik und Therapie von Hodentumoren*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1988: 493-500.
16. Fossa SD, Almaas B, Jetne V, Bjerkedal T. Paternity after irradiation for testicular cancer. *Acta Radiol Oncol* 1986; 25: 33-6.
17. Jaimala, Bhartiya HC, Pareek BP. Effect of S-2(3-aminopropylamino) ethylphosphorothionic acid (WR-2721) on the sensitivity of mouse spermatogonia A to radiation. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 65-8.
18. Reš P, Ograjenšek Z. Diagnostični postopki za ugotavljanje vzroka neplodnosti pri moškem. In: Meden-Vrtovec H, et al, editors. *Neplodnost*. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1989: 261-7.
19. Kovač V, Umek B, Marolt F, Škrk J, Kuhelj J. How to protect patients with malignant tumours of the testis against scattered radiation during radiotherapy. In press.
20. Kolbezen-Simoniti M, Ograjenšek Z, Reš P. Rutinski pregled semen-skega izliva. *Novis*, 1980; 7(7): 25-31.