

Διατήρηση της γονιμότητας στον ογκολογικό ασθενή

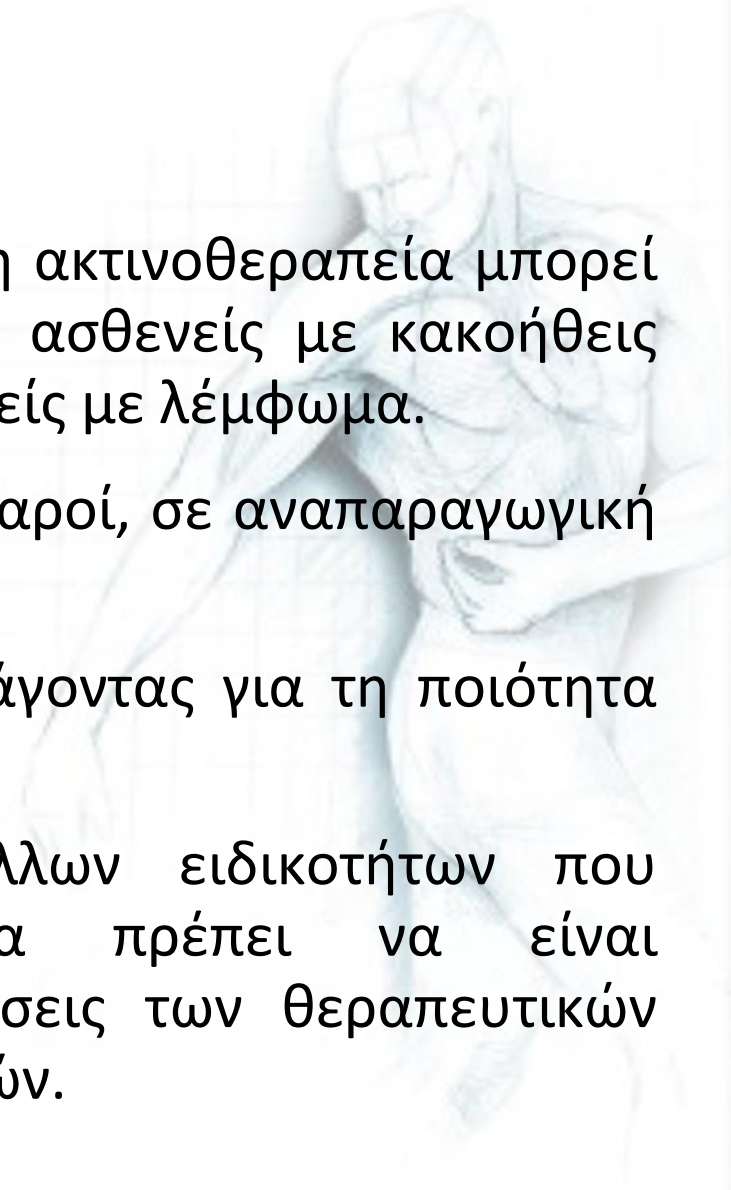
Κούκος Σωτήριος

Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα
17 Ιουνίου 2015
NIMTS - ΑΘΗΝΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ

- Η ορχεκτομή, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία μπορεί να αυξήσουν την επιβίωση τόσο σε ασθενείς με κακοήθεις όγκους των όρχεων, όσο και σε ασθενείς με λέμφωμα.
- Οι περισσότεροι από αυτούς είναι νεαροί, σε αναπαραγωγική ηλικία.
- Η γονιμότητα είναι σημαντικός παράγοντας για τη ποιότητα ζωής.
- Οι ουρολόγοι και οι γιατροί άλλων ειδικοτήτων που ασχολούνται με το θέμα, θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι για τις επιπτώσεις των θεραπευτικών χειρισμών στη γονιμότητα των ασθενών.



Ποιά ήταν η ορχική λειτουργία πριν???

Η ύπαρξη υπογονιμότητας συνοδεύει συχνά τους ασθενείς με όγκους όρχεων στα πλαίσια **συνδρόμου ορχικής δυσγενεσίας** (κρυφορχία, υποσπαδίας, διαταραχή σπερματογένεσης, καρκίνος όρχεων), επιβαρύνοντας τη γονιμότητά τους μετά την ακτινοβολία ή την χημειοθεραπεία.

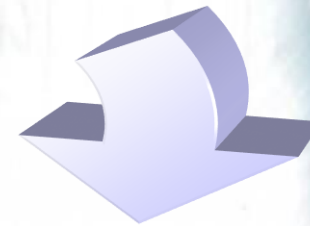
ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ



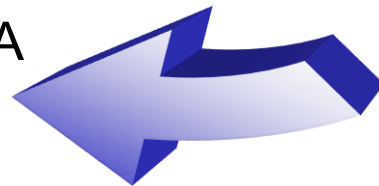
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ



ΘΕΡΑΠΕΙΑ



**ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ
ΑΙΤΙΑ**





Αμφοτερόπλευρη ορχική βλάβη

Η βλάβη όμως αυτή δεν εντοπίζεται μόνο στον πάσχοντα από καρκίνο όρχι αλλά εμφανίζεται και στον υγιή.

Αν ίσχυε η υπόθεση της εντοπισμένης βλάβης στην σπερματογένεση μόνο στον πάσχοντα όρχι, τότε η παραγωγή του σπέρματος, από τον εναπομείναντα υγιή όρχι, θα περιμέναμε να είναι ίση με το 50% του φυσιολογικού.

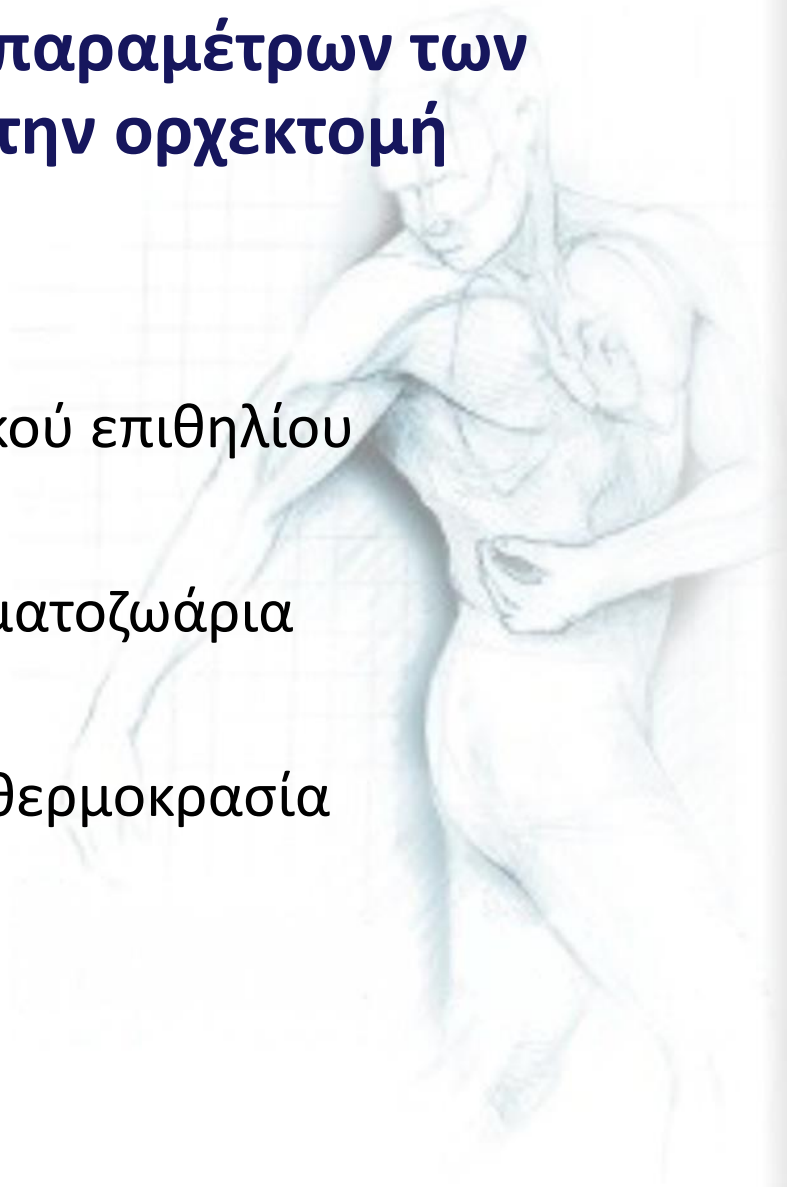
Μελέτες όμως έδειξαν ότι οι μέσες τιμές αριθμού σπερματοζωαρίων ανά ml και του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, σε άνδρες με καρκίνο του όρχι, ήταν περίπου ίσες με το 35% και το 20% των αντιστοίχων τιμών, υγιών ανδρών. Αυτές οι τιμές είναι σημαντικά χαμηλότερες του 50% των τιμών ελέγχου, δηλαδή του αναμενόμενου αριθμού των σπερματοζωαρίων στην περίπτωση που ο εναπομένων υγιής όρχις δεν παρουσίαζε πρόβλημα με τη σπερματογένεση.

Μετά την ορχεκτομή οι ποσοτικές παράμετροι των σπερματοζωαρίων ήταν μικρότερες αυτών πριν την αφαίρεση του όρχι.



Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή

- Πιεστικά φαινόμενα
- Πρωτοπαθής βλάβη του σπερματικού επιθηλίου
- Τύπο του όγκου
- Ανοσολογική αντίδραση στα σπερματοζωάρια
- Ενδοκρινής δράση του όγκου
- Άλλες ουσίες γοναδοτοξικές και η θερμοκρασία

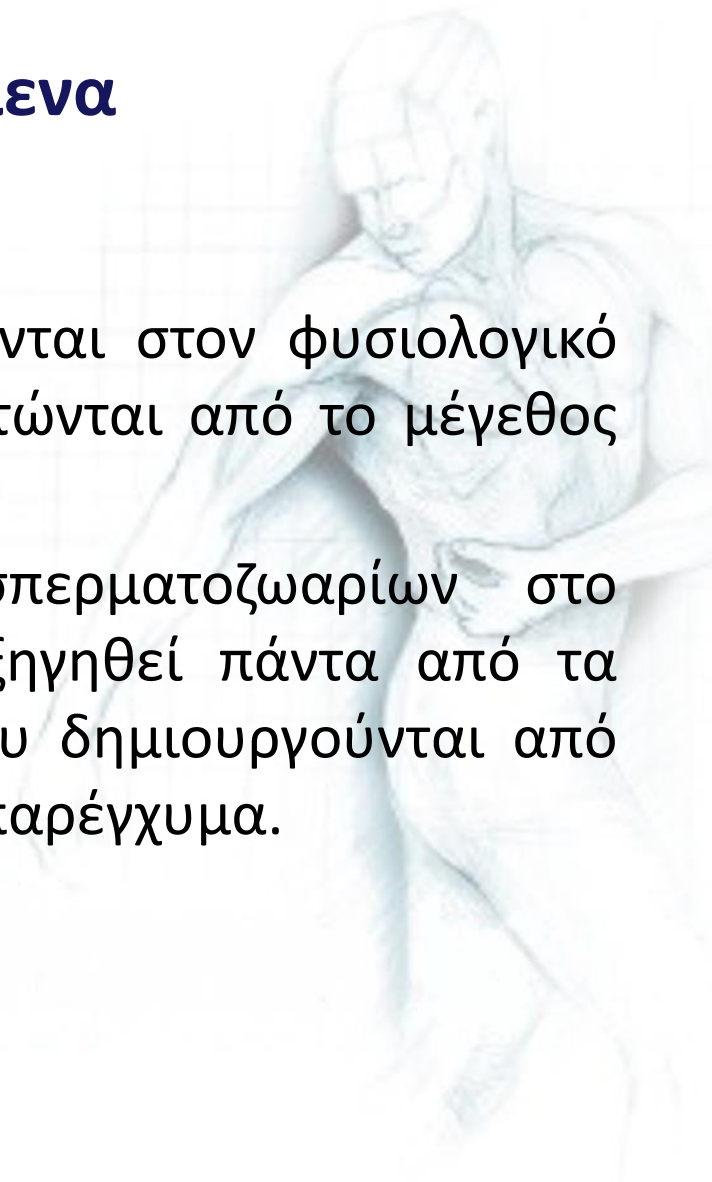




Πιεστικά φαινόμενα

Πιεστικά φαινόμενα τα οποία ασκούνται στον φυσιολογικό ιστό του όρχι από τον όγκο και εξαρτώνται από το μέγεθος του.

Η χαμηλή όμως συγκέντρωση σπερματοζωαρίων στο σπερμοδιάγραμμα δεν μπορεί να εξηγηθεί πάντα από τα προβλήματα στη σπερματογένεση που δημιουργούνται από την πίεση του όγκου στο φυσιολογικό παρέγχυμα.





Σύνδρομο ορχικής δυσγενεσίας

Πρωτοπαθής βλάβη του σπερματικού επιθηλίου.

Κοινή αιτιολογία έχει προταθεί ανάμεσα στον καρκίνο του όρχεως και άλλες ανωμαλίες στην ανδρική γονιμότητα όπως ορχική ατροφία, υπογονιμότητα, κρυφορχία και υποσπαδία.

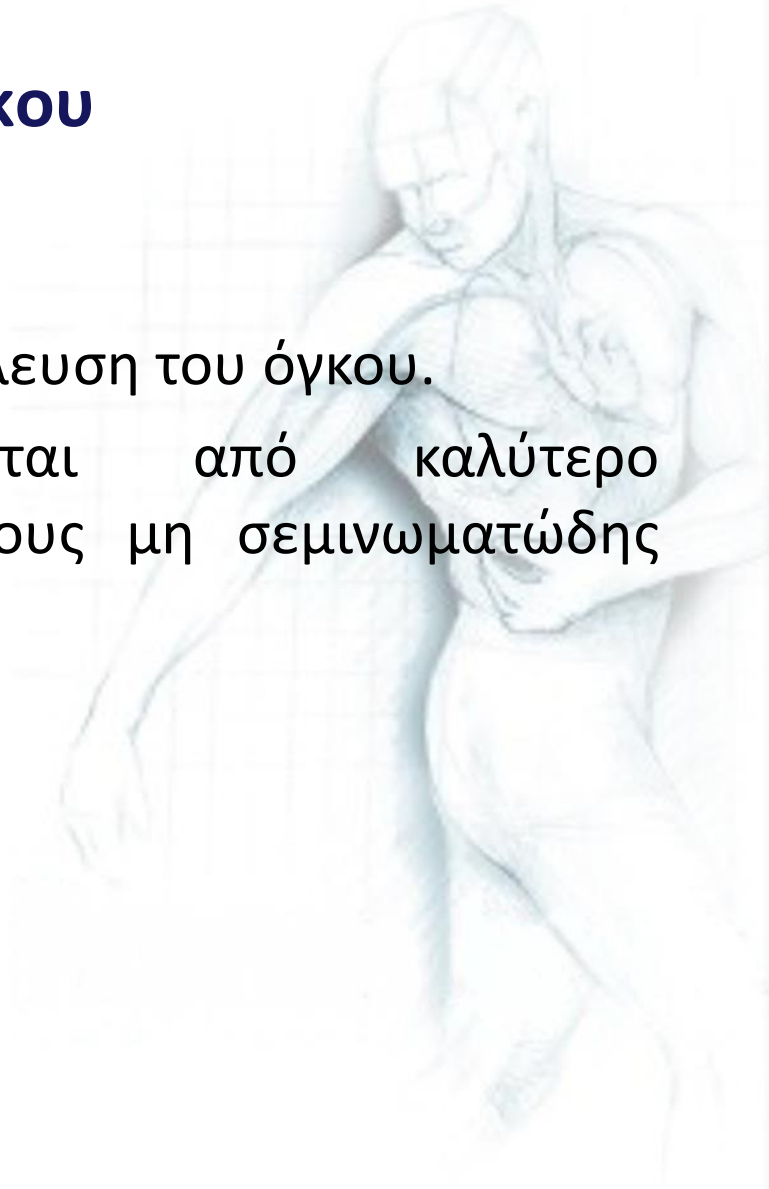


Henderson 1979
Schottenfeld 1980
Farrer 1985
Berthelsen 1982



Τύπος του όγκου

- Είδος, ιστολογικός τύπος και προέλευση του όγκου.
- Τα σεμινώματα συνοδεύονται από καλύτερο σπερμοδιάγραμμα σχετικά με τους μη σεμινωματώδης όγκους.





Ανοσολογική αντίδραση στα σπερματοζωάρια

- Ο καρκίνος του όρχεως ίσως να καταστρέφει τον αιματοορχικό φραγμό έχοντας ως αποτέλεσμα την αναγνώριση των σπερματοζωαρίων από την άμυνα του οργανισμού.
- Τα δενδριτικά κύτταρα είναι τα πιο δυναμικά στο να προκαλέσουν πρώιμη απάντηση ανοσίας και είναι υπεύθυνα για την πρόκληση πρώιμης ειδικής ανοσοαντίδρασης.
- Θεωρούνται ότι έχουν ρόλο στο να ξεκινούν πρώιμη ανοσοαντίδραση ως μεσάζοντες για T-κύτταρα.
- Ο αριθμός τους βρίσκεται αυξημένος στο σεμίνωμα συγκριτικά με τον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό.
- Τα δενδριτικά κύτταρα προκαλούν κυτταρική τοξικότητα έναντι των καρκινικών κυττάρων, γεγονός που αφήνει ανοικτό το ενδεχόμενο μιας πιθανής κυτταροτοξικότητας και έναντι των κυττάρων της σπερματογένεσης.



Ενδοκρινής δράση του όγκου

Οι όγκοι του όρχεως που είναι θετικοί για την παραγωγή hCG στον ορό του αίματος οδηγούν σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης στο αίμα με συνέπεια την καταστολή της απάντησης γοναδοτροπινών στις διεγερτικές ώσεις Gn-RH στο επίπεδο της υπόφυσης, έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή LH και FSH.

Επιπρόσθετα η hCG που εκκρίνεται στον ορό από τον ορχικό όγκο ίσως να καταστέλλει την σπερματογένεση και να προκαλεί παραγωγή ανδρογόνων και οιστραδιόλης από τους όρχεις.

Watanabe 2003

Η hCG προκαλεί αντίδραση αρωματοποίησης στα κύτταρα Leydig, οδηγώντας έτσι στη μετατροπή οιστρογόνων από τεστοστερόνη κάτι που συμβαίνει κυρίως στα κύτταρα μη σεμινωματωδών όγκων.

Hayashi 2001



Χημειοθεραπεία

Η τοξικότητα της χημειοθεραπείας είναι δοσοεξαρτώμενη και ανάλογη του θεραπευτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται.

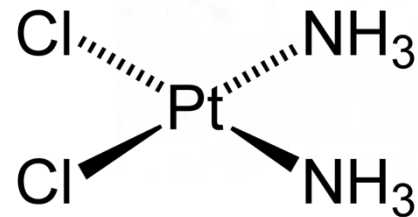
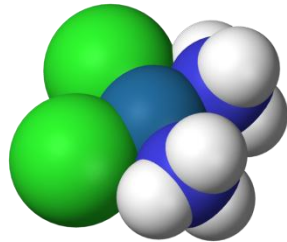
Η αζωοσπερμία είναι συχνή ύστερα από τις συνήθεις δόσεις χημειοθεραπευτικών σχημάτων σε περιπτώσεις λεμφώματος.

*Howell SJ. and Shalet SM.: Hum Reprod Update 2001, 7:363-369
Rueffer U., et al. Ann Oncol 2001, 12:1307-1311*



Χορήγηση σισπλατίνης και ορχική λειτουργία

Λόγω του μικρού μοριακού της βάρους (300 Da) και μεγέθους η σισπλατίνη είναι δυνατόν να διαπερνάει τον αιματοορχικό φραγμό με συνέπεια να έρχεται σε άμεση επαφή με τα σπερματικά κύτταρα οδηγώντας τα σε **κυτταρικό θάνατο** αλλά και να **αλλοιώνει το βιοχημικό περιβάλλον** μέσα στο σπερματικό σωληνάριο εμποδίζοντας την ομαλή διαδικασία εξέλιξης των σπερματικών κυττάρων.





Χορήγηση σισπλατίνης και ορχική λειτουργία

Πέρα από την ισχυρή αντινεοπλαστική δράση η σισπλατίνη δημιουργεί σημαντικές παρενέργειες στη σπερματογένεση που εκδηλώνονται με αζωοσπερμία, ή αλλοιώσεις στη μορφολογία και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Drasga 1983

Hansen 1989

Oshio 1990

Οι αλλοιώσεις αυτές προκαλούνται λόγω της ανασταλτικής δράσης που έχει η σισπλατίνη στη σύνθεση των αμινοξέων στα σπερματικά κύτταρα.

Adler 1990



Χορήγηση σισπλατίνης και ορχική λειτουργία

Στον αρουραίο η χορήγηση σισπλατίνης στις πρώτες δύο εβδομάδες προκαλεί σημαντική **μείωση του αριθμού των στρογγυλών σπερματίδων** και στη συνέχεια ακολουθεί μείωση των παχυταινικών και προλεπτοταινικών σπερματικών κυττάρων λόγω αποπτωτικής διαδικασίας.



Χορήγηση σισπλατίνης και ορχική λειτουργία

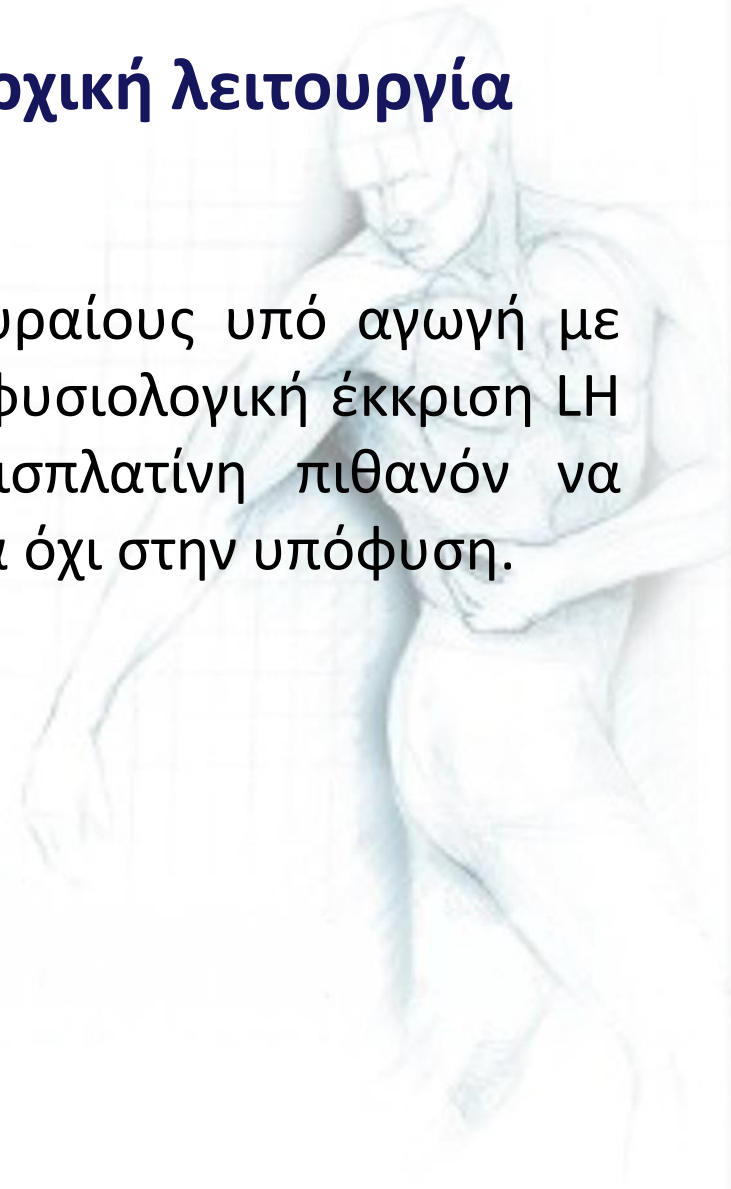
Επιπλέον η σισπλατίνη φαίνεται να αναστέλλει τη σύνθεση της τεστοστερόνης στα κύτταρα Leydig.

Αυτό οφείλεται στο ότι η χορήγηση σισπλατίνης στον αρουραίο προκαλεί μέσα στις πρώτες 7 μέρες μείωση των υποδοχέων LH, μείωση της δράσης του ενζύμου cholesterol side chain cleavage, και μείωση της 17-α-υδροξυλάσης.



Χορήγηση σισπλατίνης και ορχική λειτουργία

Η εξωγενής χορήγηση GnRH σε αρουραίους υπό αγωγή με σισπλατίνη είχε σαν αποτέλεσμα την φυσιολογική έκκριση LH γεγονός που υποδηλώνει ότι η σισπλατίνη πιθανόν να προκαλεί βλάβη στον υποθάλαμο αλλά όχι στην υπόφυση.





Χ/Θ – Λέμφωμα Hodgkin

- Στις περιπτώσεις νόσου του Hodgkin τα σχήματα που εφαρμόζονται είναι το MOPP (μουστίνη, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη και πρεδνιζολόνη) και το MVPP (μουστίνη, βιμπλαστίνη, προκαρβαζίνη και πρεδνιζολόνη), με επίπτωση την αζωοσπερμία στο 90% των ασθενών η οποία και παραμένει μόνιμα στις περισσότερες περιπτώσεις.
- Νεότερα σχήματα για τη νόσο του Hodgkin όπως το ABVD (δοξορουμπισίνη, βλεομυκίνη, βιμπλαστίνη και δεκαρβαζίνη), έχουν μικρότερη τοξικότητα που οφείλεται στην απουσία της προκαρβαζίνης και στις χαμηλότερες δόσεις των αλκυλιωτικών παραγόντων.



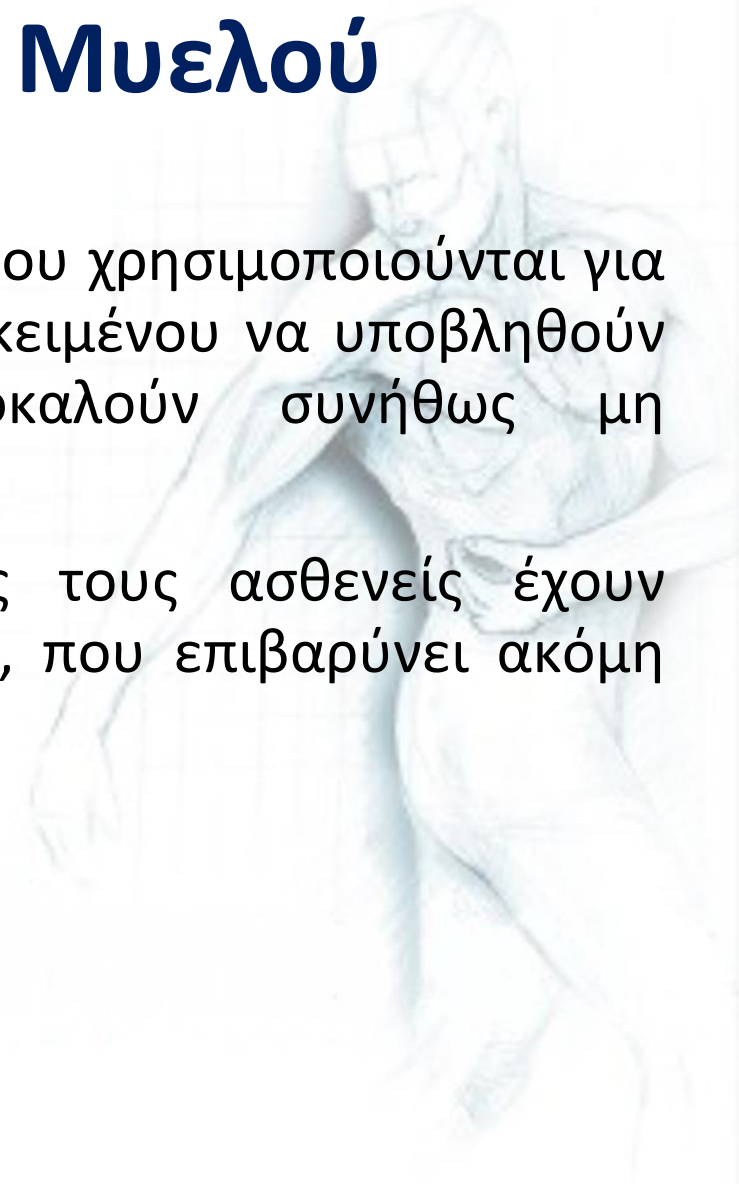
Χ/Θ – Λέμφωμα Non Hodgkin

- Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα non Hodgkin λεμφώματα, όπως το σχήμα CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουμπισίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζολόνη), είναι λιγότερο τοξικοί για τις γονάδες αν και η αζωοσπερμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποτελεί τον κανόνα.
- Στα δυο τρίτα των ασθενών η αζωοσπερμία είναι αναστρέψιμη πέντε χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας.
- Η χαμηλότερη τοξικότητα των σχημάτων αυτών πιθανό οφείλεται στην απουσία της προκαρβαζίνης και στις χαμηλότερες δόσεις των αλκυλιωτικών παραγόντων.



Μεταμόσχευση Μυελού

- Υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία των ασθενών προκειμένου να υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού, προκαλούν συνήθως μη αναστρέψιμη αζωοσπερμία.
- Επιπρόσθετα αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν υποβληθεί σε ολόσωμη ακτινοβολία, που επιβαρύνει ακόμη περισσότερο την κατάσταση.





Χ/Θ – Καρκίνος όρχεων

- Η χημειοθεραπεία που βασίζεται στη **πλατίνα** για την αντιμετώπιση του καρκίνου του όρχι, προκαλεί αζωοσπερμία.
- Η επίπτωση της είναι δόσοεξαρτώμενη.
- Σε διάστημα πέντε χρόνων από το τέλος της θεραπείας η σπερματογένεση ανακάμπτει σε ποσοστό 60-80% των ασθενών που δεν ήταν υπογόνιμοι πριν την θεραπεία και σε 15% αυτών που ήταν ήδη υπογόνιμοι.

*Petersen PM, et al, Ann Oncol 1994, 5:355-358
Lampe H, et al, J Clin Oncol 1997, 15:239-245*



Χ/Θ – Καρκίνος όρχεων

Τα ποσοστά των γενετικών ανωμαλιών στα παιδιά με πατέρα με ιστορικό ΧΜΘ για όγκο όρχεως δεν διαφέρουν από αυτά του γενικού πληθυσμού.

Van der Kolk BM, et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990, 34:167-170
Senturia YD, et al, Eur J Cancer 1990, 26:429-432
Hansen PV, et al, Eur J Cancer 1991, 27:1385-1389





Ακτινοθεραπεία

- Η τοξικότητα της ακτινοθεραπείας είναι δόσοεξαρτώμενη.
- Άμεση ακτινοβολία του όρχι με χαμηλές δόσεις ακόμα και 200 rad μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη σπερματογένεση διάρκειας περίπου 18 μηνών.
- Ακτινοβολία στη παραορτική και λαγόνια περιοχή μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη σπερματογένεση λόγω της διαχεόμενης ακτινοβολίας διάρκειας έως και δυο χρόνων.

Kamiguhi Y. et al, Mut Res 2002, 504:183-191

Hakim LS. Et al, Infertility in the Male, 3rd ed. Mosby, St Louis 1997, 22:395-409



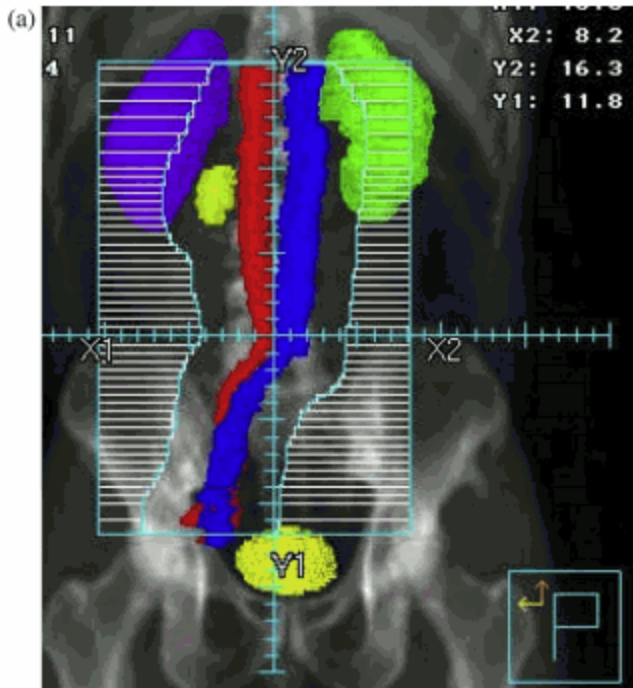
Προσλαμβανόμενη ακτινοβολία

Ένταση (cGy)	Ορχική Βλάβη
600	Μη αναστρέψιμη βλάβη
600-300	Αποκατάσταση της σπερματογένεσης μετά από 5 χρόνια
300-100	Αποκατάσταση της σπερματογένεσης μετά από 3 χρόνια
100-15	Αποκατάσταση της σπερματογένεσης μετά από 1 με 2 χρόνια
15	Αιφνίδια ολιγοσπερμία

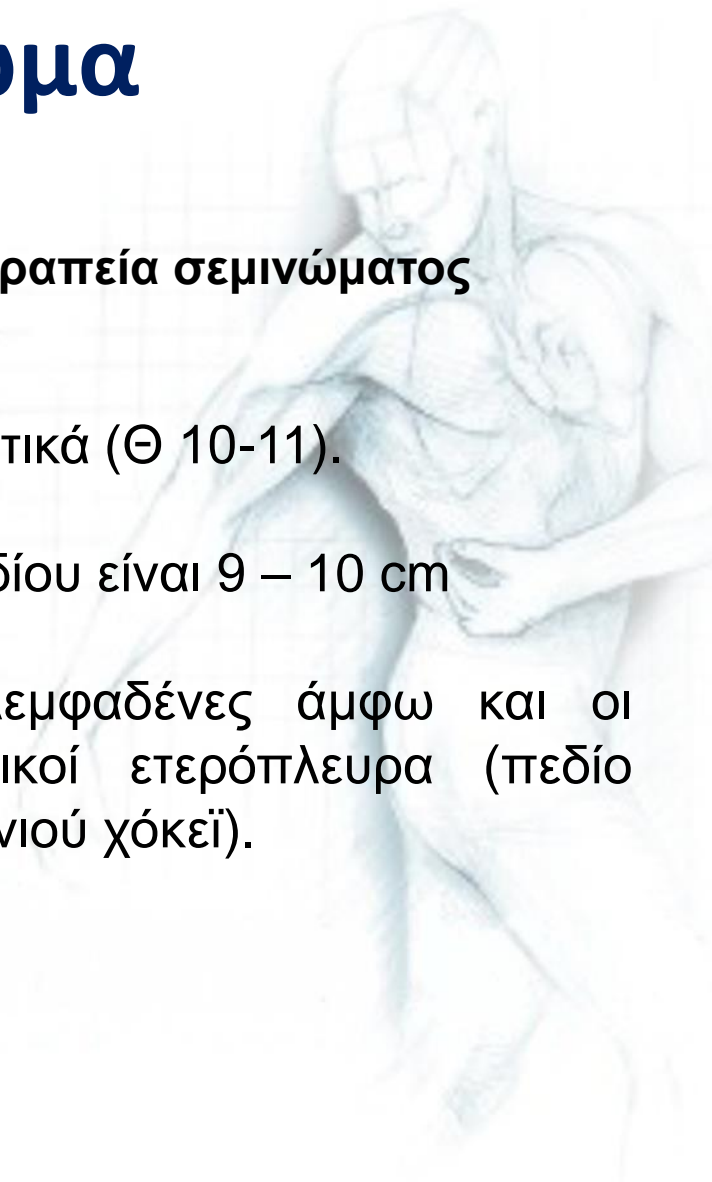


A/Θ - Σεμίνωμα

Πεδίο ακτινοβόλησης για συμπληρωματική θεραπεία σεμινώματος



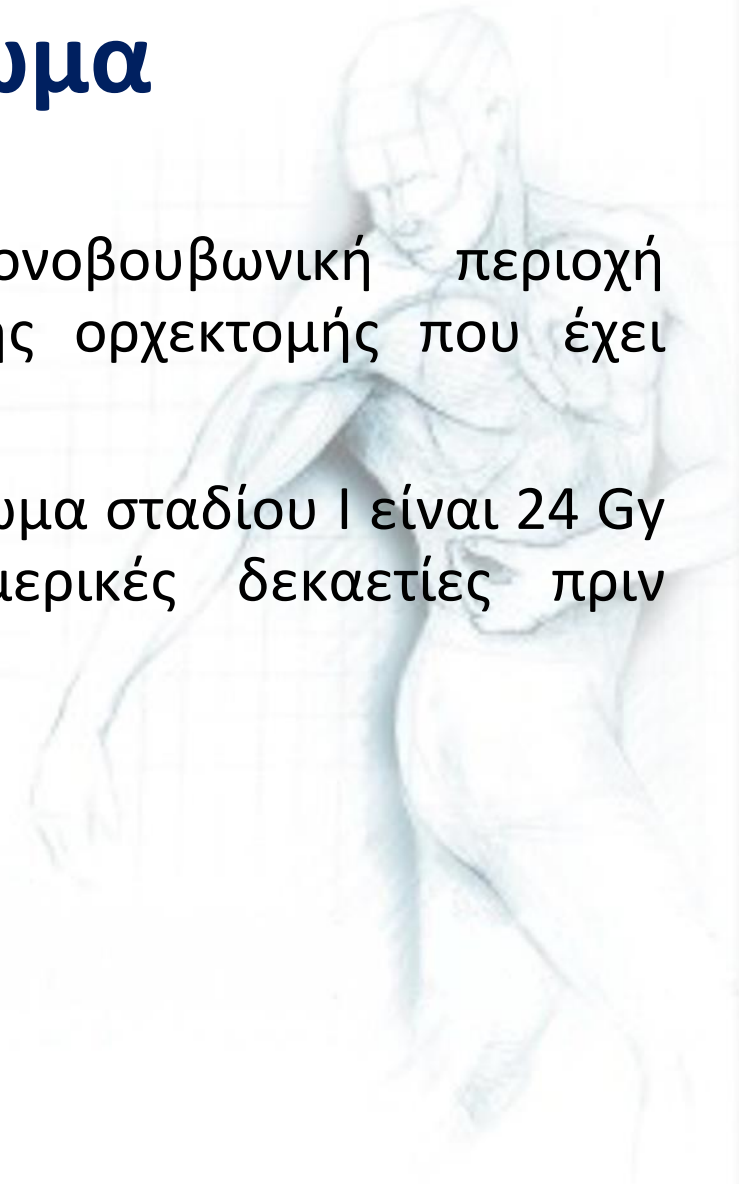
- Υποδιαφραγματικά (Θ 10-11).
- Πλάτος του πεδίου είναι 9 – 10 cm
- Παραορτικοί λεμφαδένες άμφω και οι λαγονοβουβωνικοί ετερόπλευρα (πεδίο δίκην μπαστουνιού χόκειϊ).





A/Θ - Σεμίνωμα

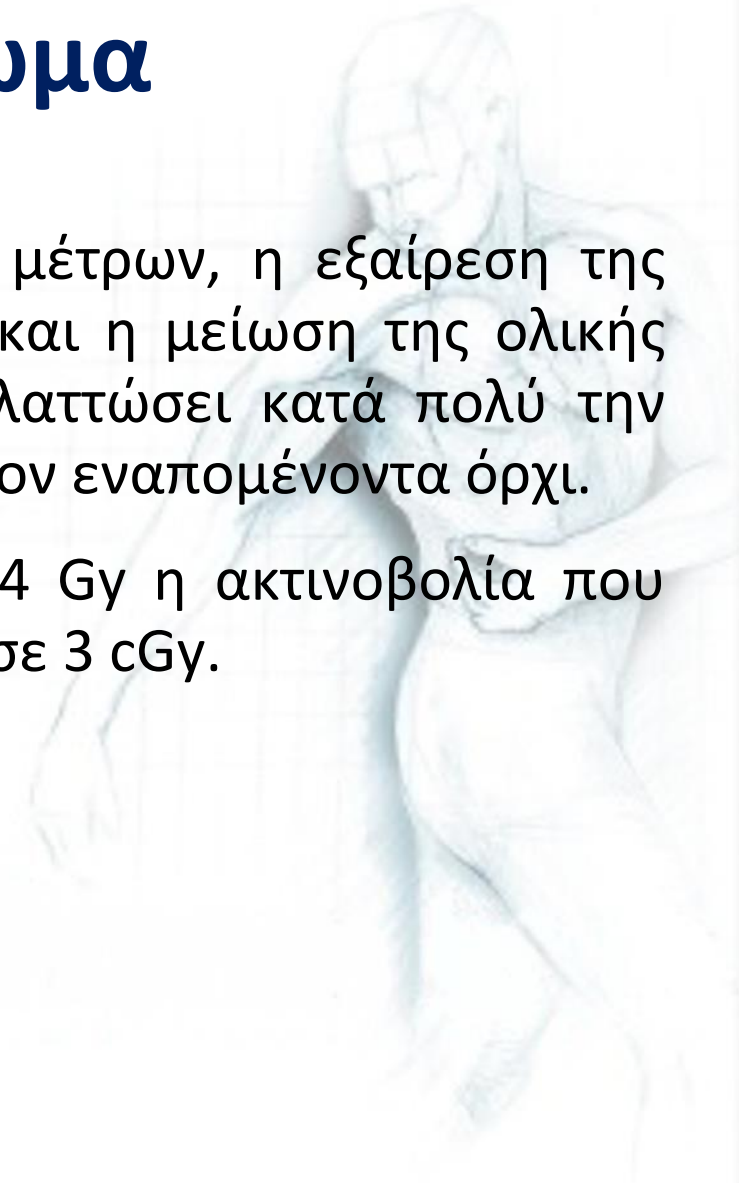
- Το κατώτερο όριο στην λαγονοβουβωνική περιοχή περιλαμβάνει την τομή της υψηλής ορχεκτομής που έχει προηγηθεί.
- Η δόση που συστήνεται για το σεμίνωμα σταδίου I είναι 24 Gy σε 15 – 20 συνεδρίες, ενώ μερικές δεκαετίες πριν εφαρμοζόταν ακτινοβολία 30 – 40 Gy.





A/Θ - Σεμίνωμα

- Η χρήση όλων των προστατευτικών μέτρων, η εξαίρεση της βουβωνικής περιοχής από το πεδίο και η μείωση της ολικής ακτινοβολίας στα 20-24 Gy έχουν ελαττώσει κατά πολύ την προσλαμβανόμενη ακτινοβολία από τον εναπομένοντα όρχι.
- Όταν εφαρμόζεται συνολική δόση 24 Gy η ακτινοβολία που λαμβάνει ο υγιής όρχις υπολογίζεται σε 3 cGy.



Τι μπορούμε να κάνουμε???



Ευχαριστώ!!!



YOUR SPERM
AND HOW TO LOOK AFTER THEM