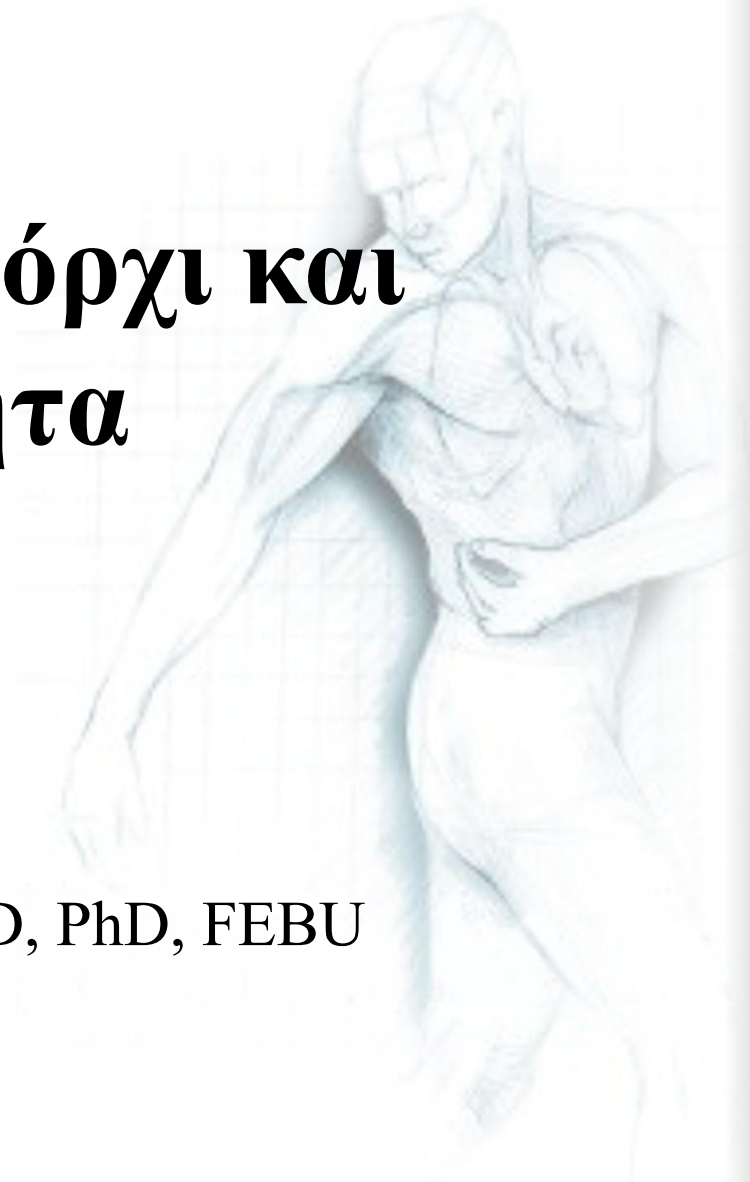


Καρκίνος του όρχι και γονιμότητα

Δημητριάδης Φώτης MD, PhD, FEBU



Δήλωση συμφερόντων

ΚΑΜΙΑ



**Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των
σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή**



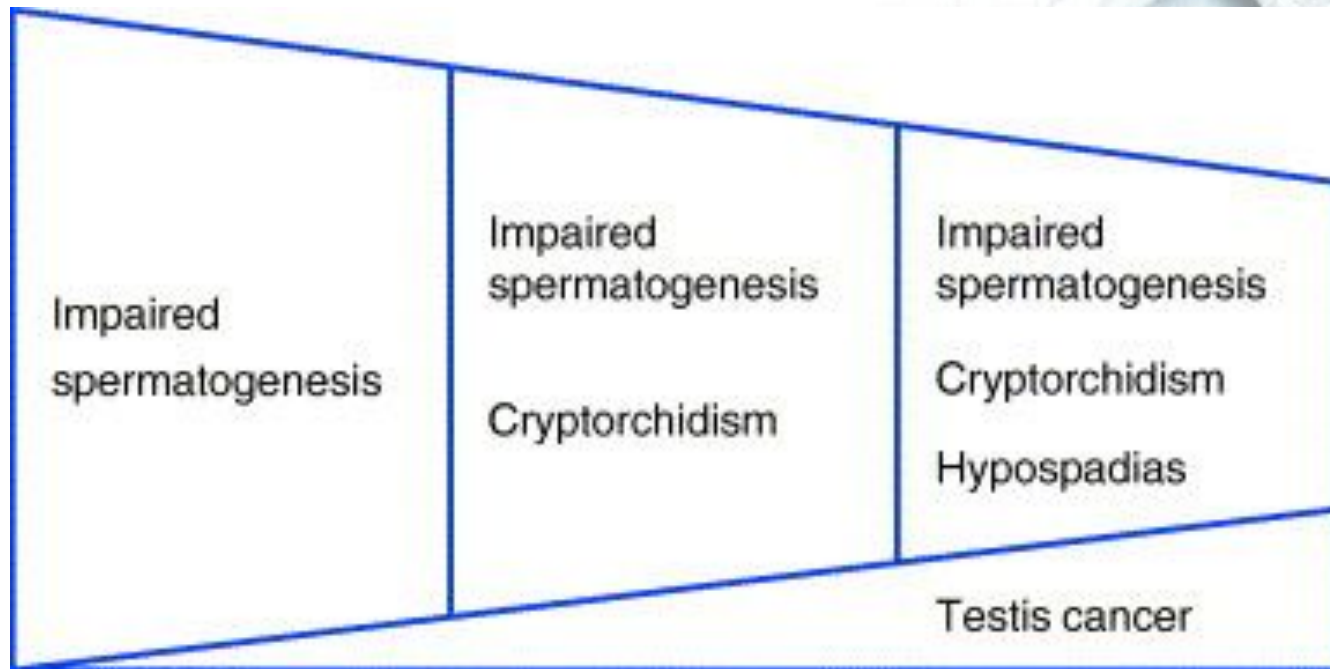
Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή

Πιεστικά φαινόμενα, τα οποία ασκούνται στον φυσιολογικό ιστό του όρχι από τον όγκο.



Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή

Πρωτοπαθής βλάβη του σπερματικού επιθηλίου
(σύνδρομο ορχικής δυσλειτουργίας)

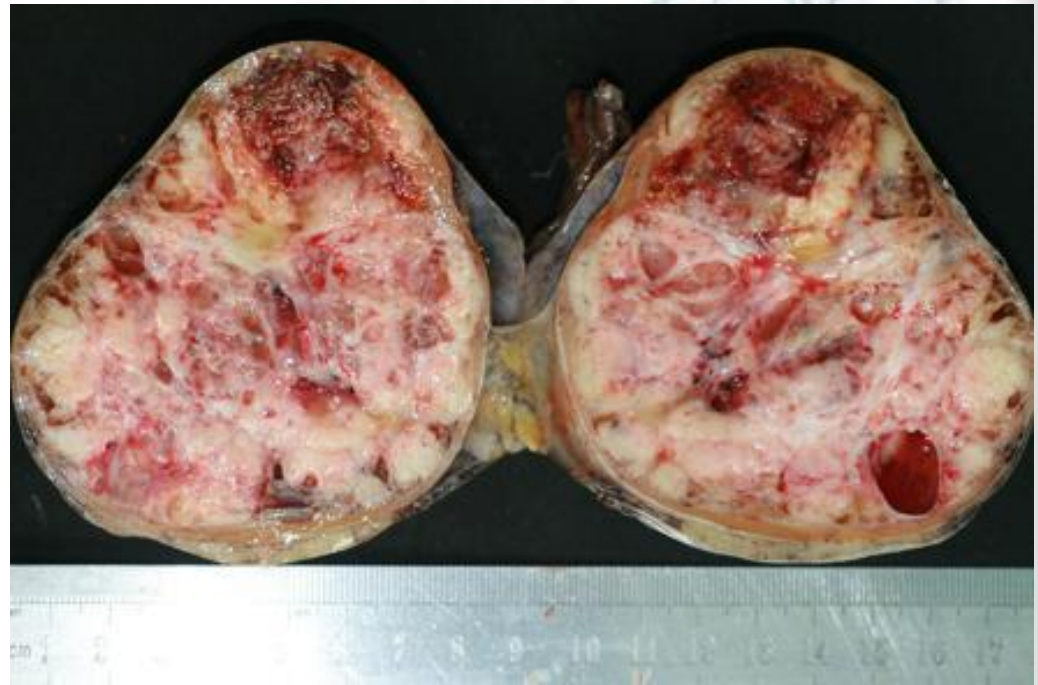


Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή

Είδος, ιστολογικός τύπος και προέλευση του όγκου.

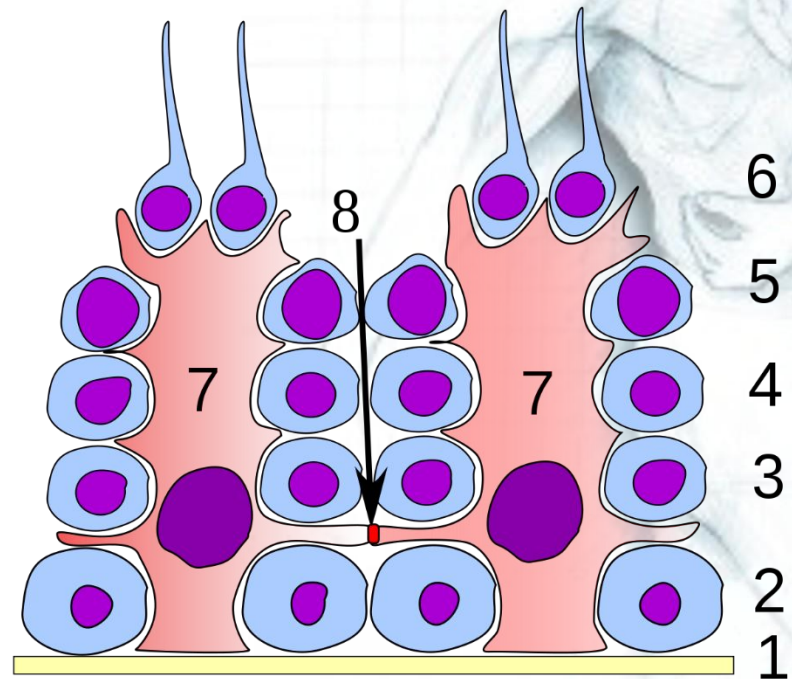
Τα σεμινώματα συνοδεύονται από καλύτερο σπερμοδιάγραμμα σχετικά με τους **μη σεμινωματώδης όγκους**

(Botchan 1997)



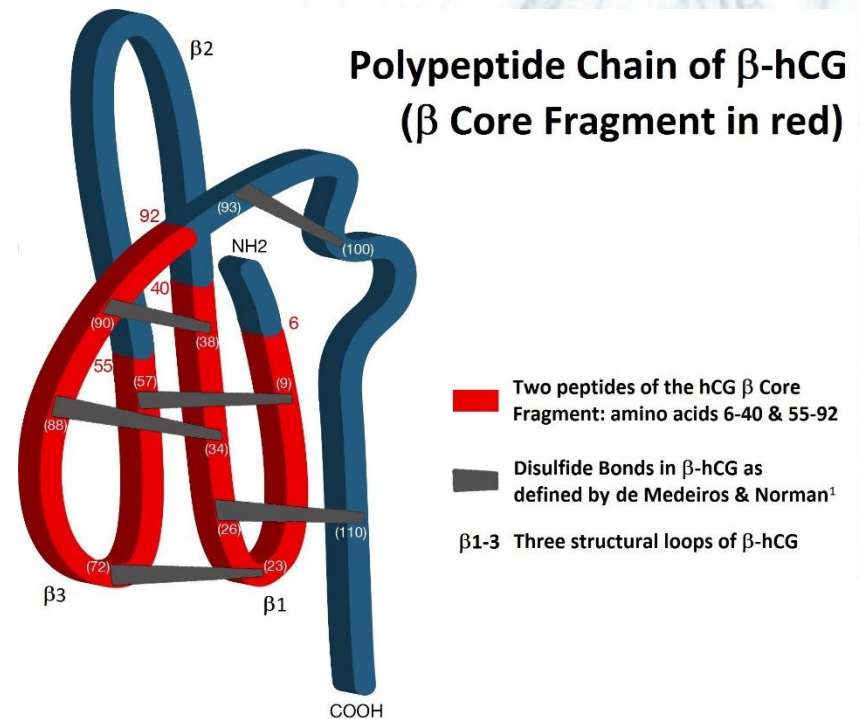
Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή

Ανοσολογική αντίδραση
στα σπερματοζωάρια λόγω
καταστροφής του αιματο-
ορχικού φραγμού από τον
καρκίνο του όρχι.



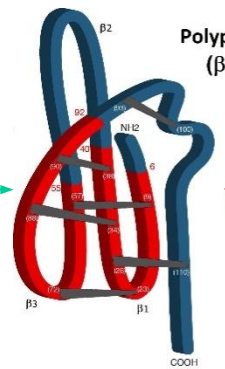
Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή

Οι όγκοι του όρχεως που παράγουν hCG στον ορό του αίματος συνοδεύονται από υψηλότερα επίπεδα E2 στο αίμα συγκρινόμενοι με τους όγκους αρνητικούς για hCG στον ορό.

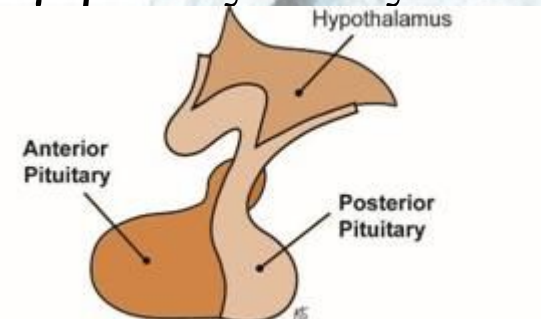


Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή

καταστολή της απάντησης
γοναδοτροπινών στις
διεγερτικές ώσεις GnRH

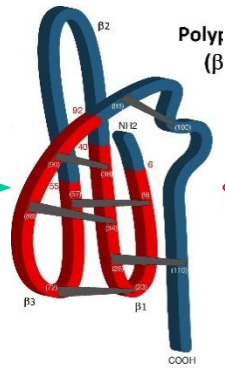


hCG



αναστολή έκκρισης LH, FSH

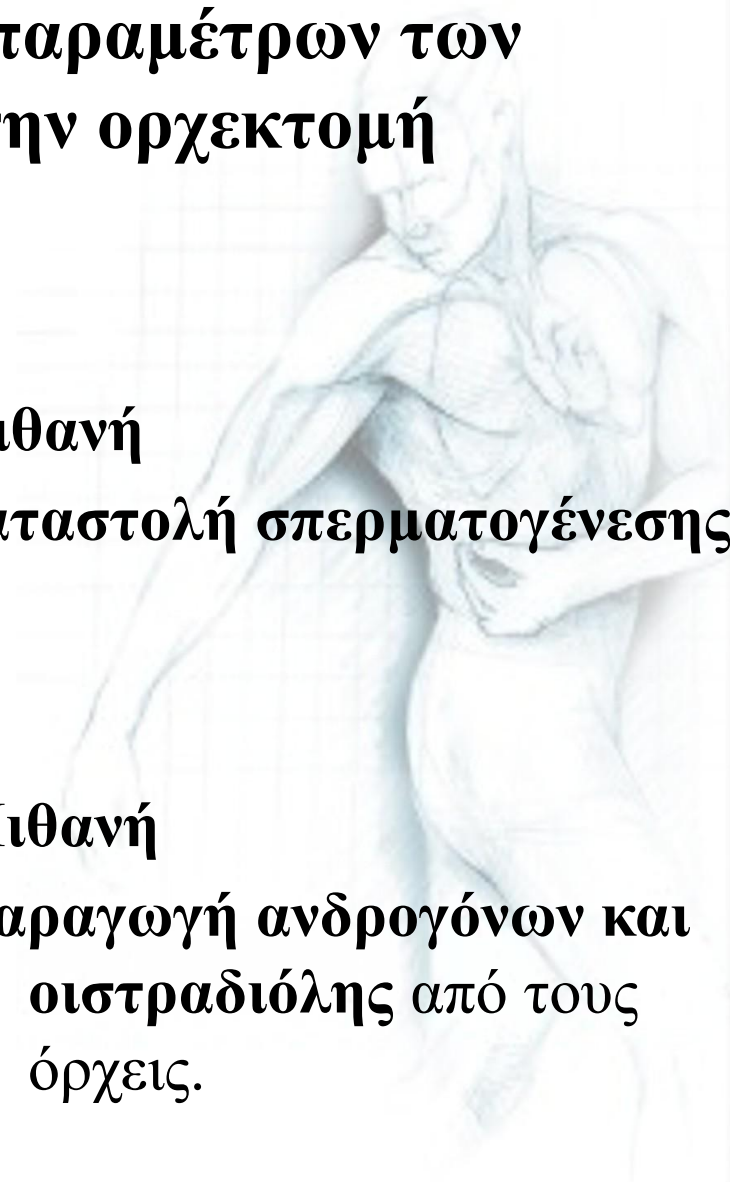
Αίτια χαμηλών ποσοτικών παραμέτρων των σπερματοζωαρίων πριν την ορχεκτομή



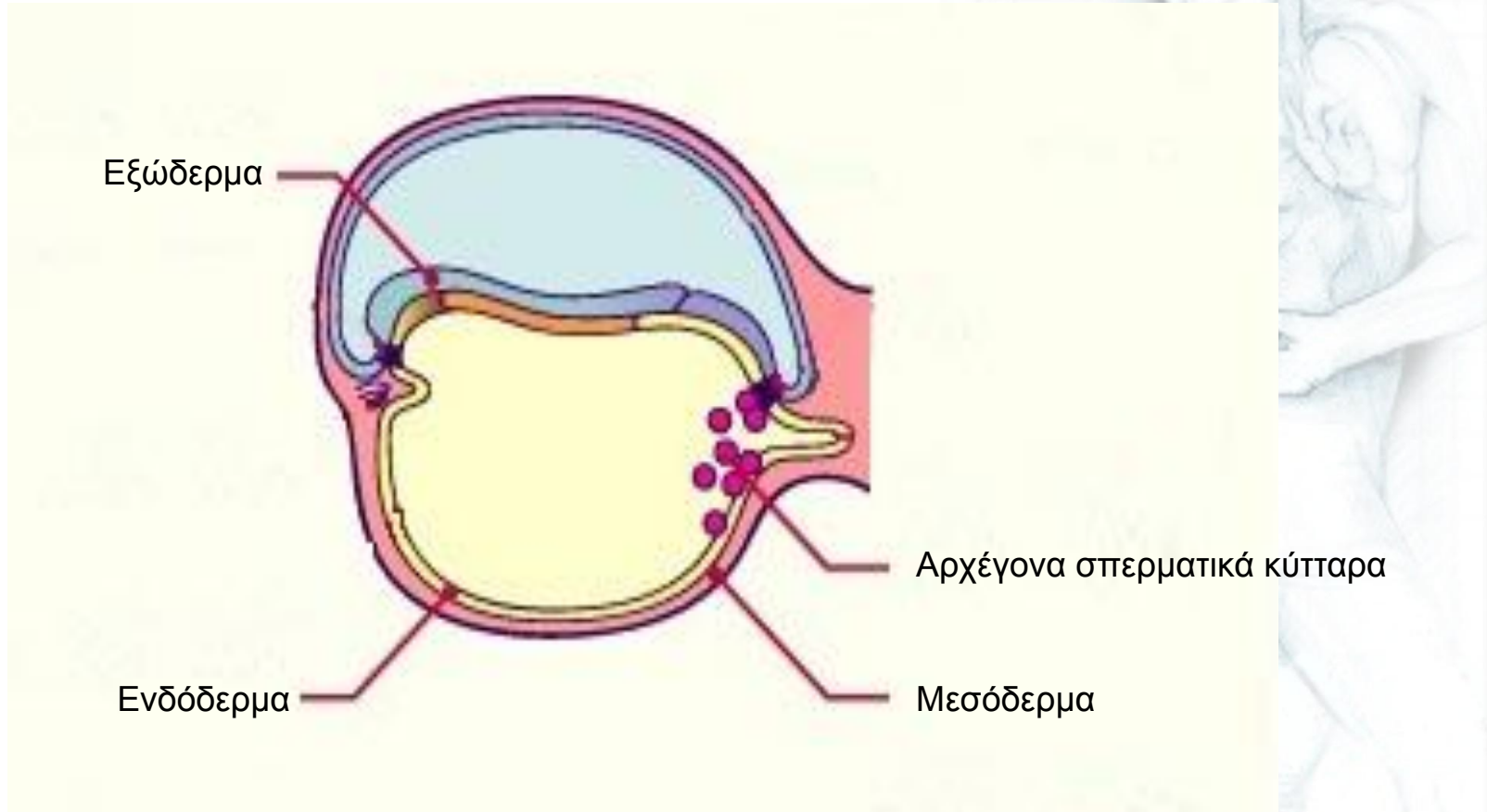
hCG

**Πιθανή
καταστολή σπερματογένεσης**

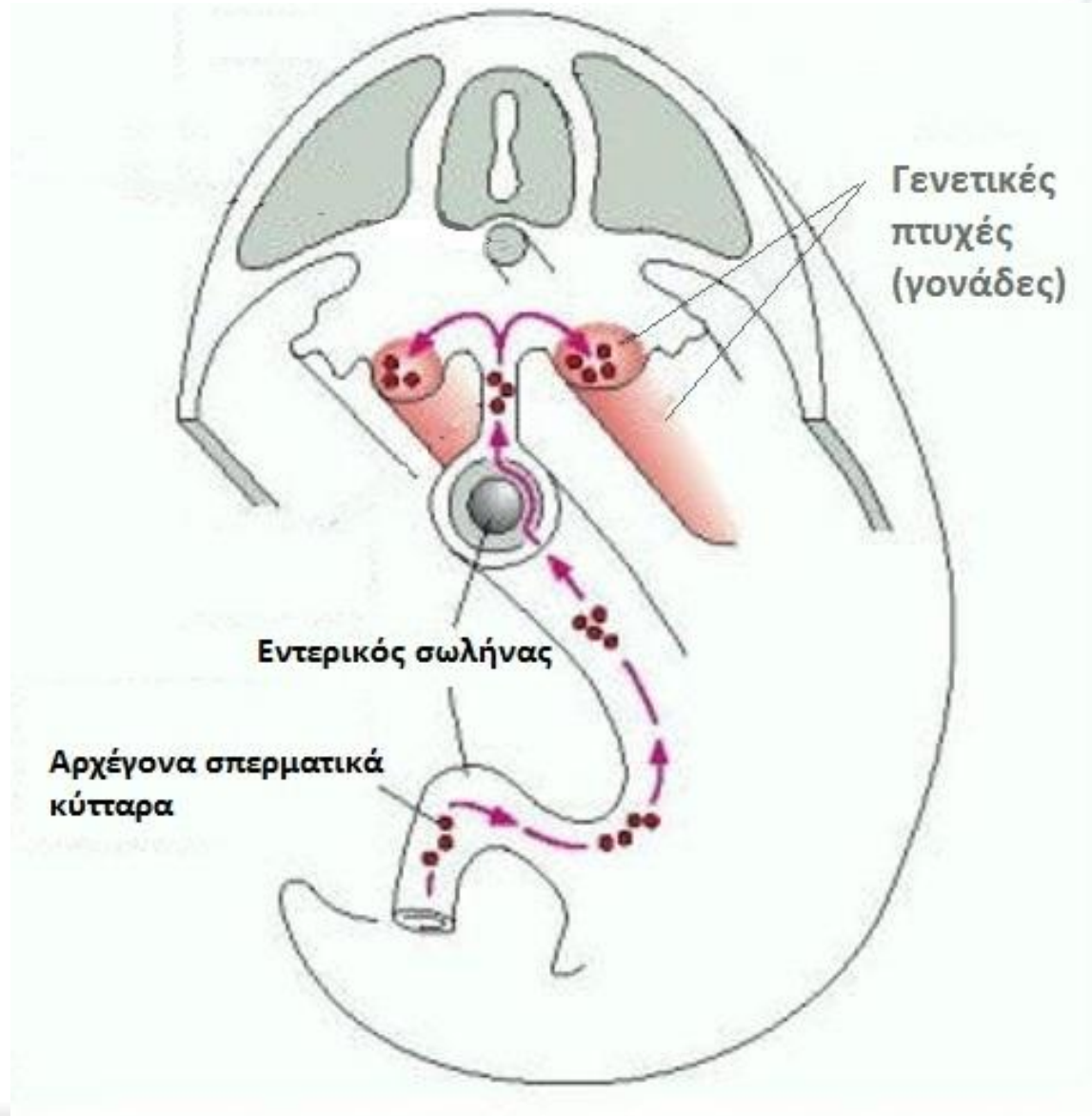
**Πιθανή
παραγωγή ανδρογόνων και
οιστραδιόλης από τους
όρχεις.**



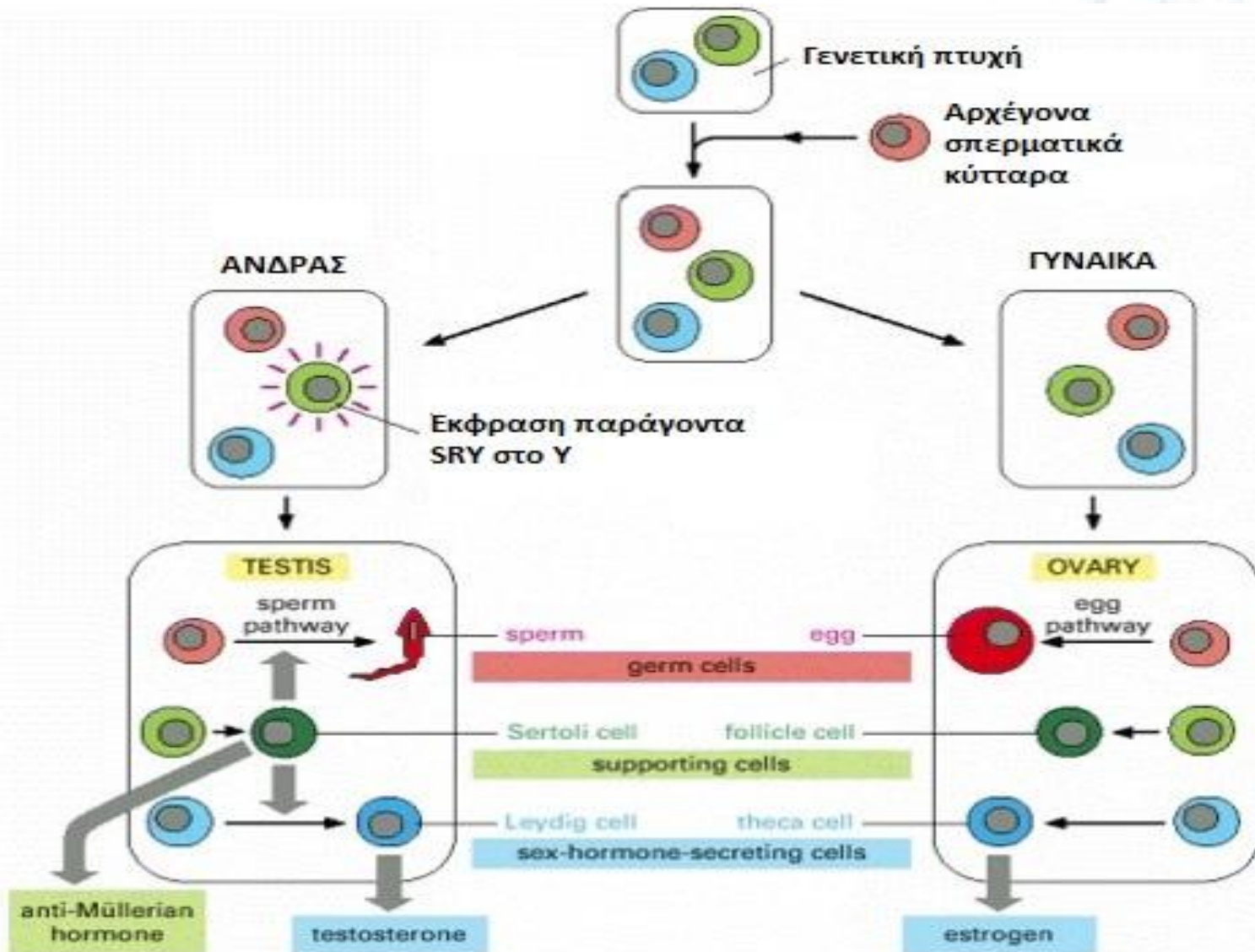
Εμβρυϊκή ζωή



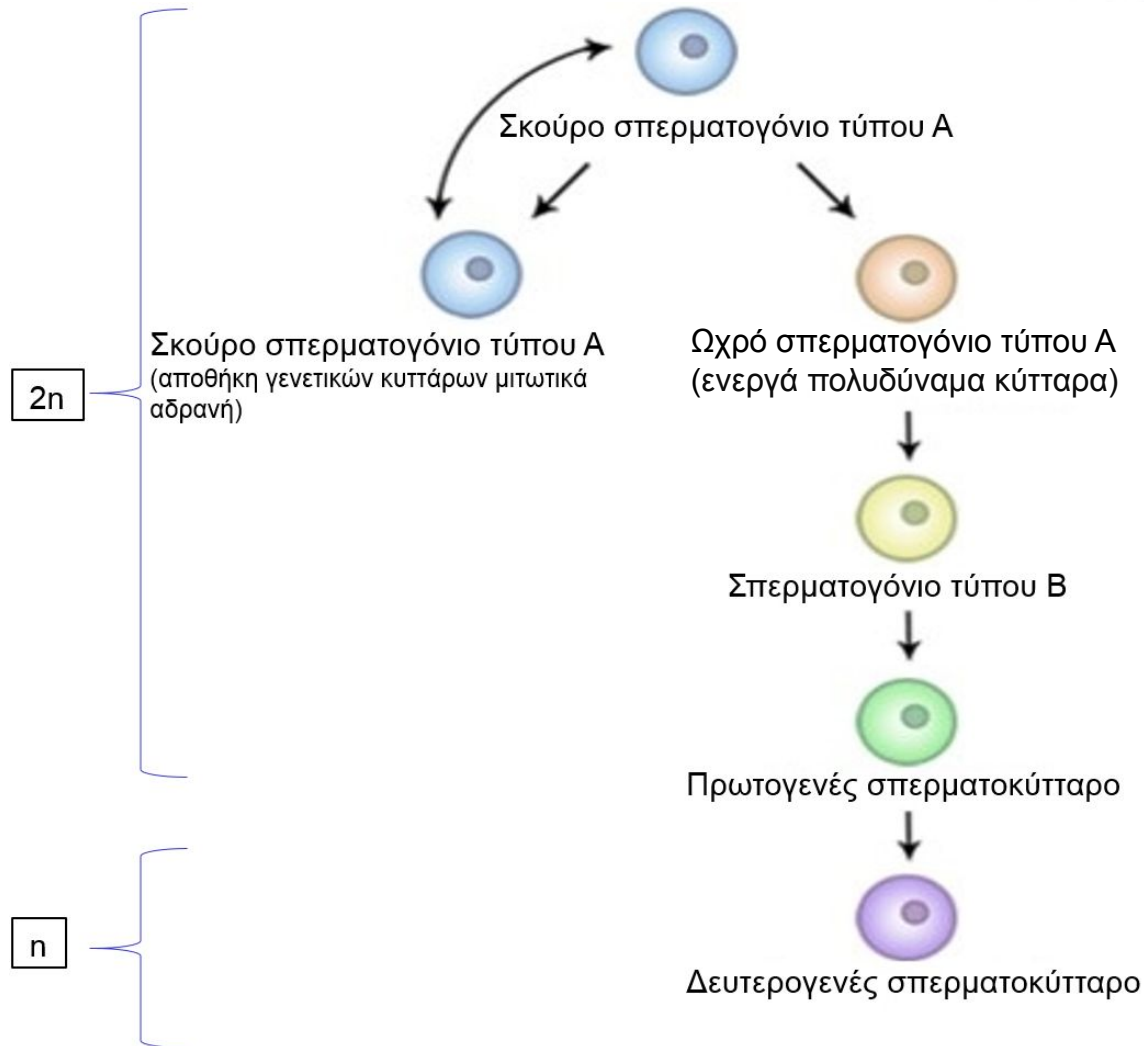
Εμβρυϊκή ζωή



Εμβρυϊκή ζωή



Προεφηβική περίοδος



Ενήλικη ζωή

Η σπερματογένεση υποστηρίζεται από τα **σπερματογόνια** τα οποία εξισορροπούν την διαφοροποίησή τους και την αναπαραγωγή τους κατά τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρείται σταθερός ο πληθυσμός τους στο σπερματικό επιθήλιο

Η έναρξη εκ νέου της σπερματογένεσης μετά από γοναδοτοξικό παράγοντα ξεκινάει από τα **σκούρα σπερματογόνια τύπου A** τα οποία μετατρέπονται σε **ωχρά σπερματογόνια τύπου A**

Meachem et al. Reproduction, 2001. **121**(6): p. 825-34.
van Alphen et al. Radiat Res, 1988. **113**(3): p. 473-86.



Oncofertility

Μία δια-επιστημονική προσέγγιση με σκοπό τη μεγιστοποίηση της αναπαραγωγικής ικανότητας ασθενών με καρκίνο και που προσφέρει διάφορες τεχνικές διατήρησης της γονιμότητας



Tournaye et al. Lancet 2014

Oncofertility

Ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ελέγχονται:

Total testosterone

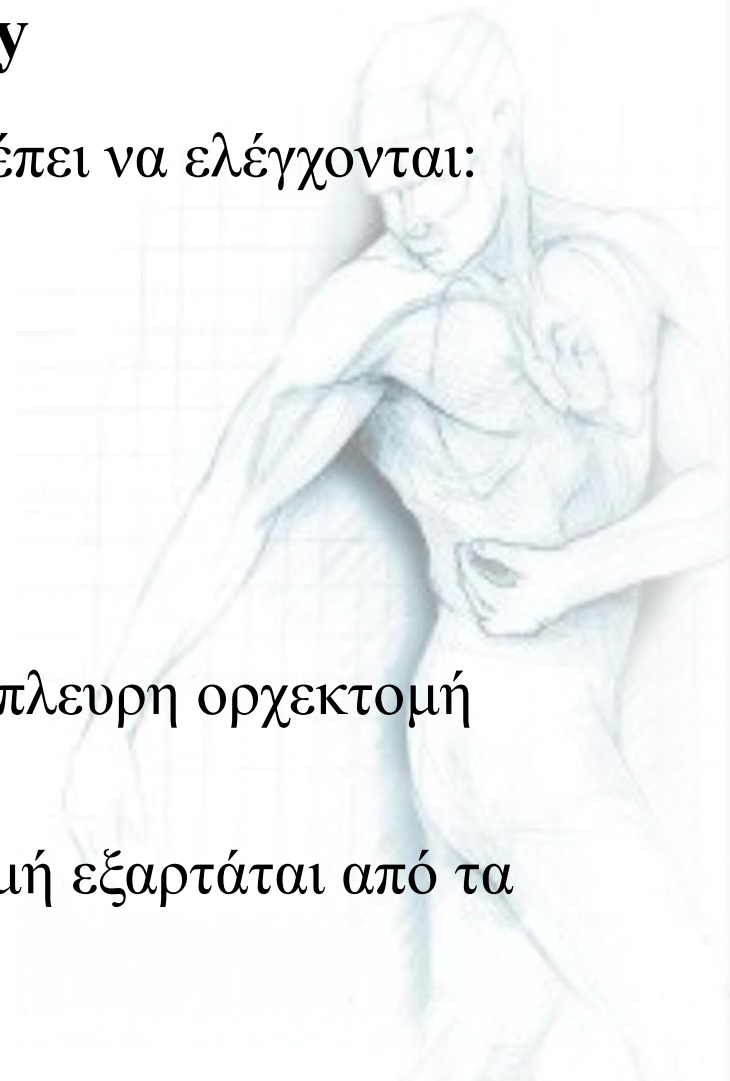
LH

FSH

Σπερμοδιάγραμμα

TRT δια βίου σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή

Η TRT μετά από ετερόπλευρη ορχεκτομή εξαρτάται από τα επίπεδα τεστοστερόνης.



Schmoll et al.

European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer
Annals of Oncology 15: 137-1399, 2004

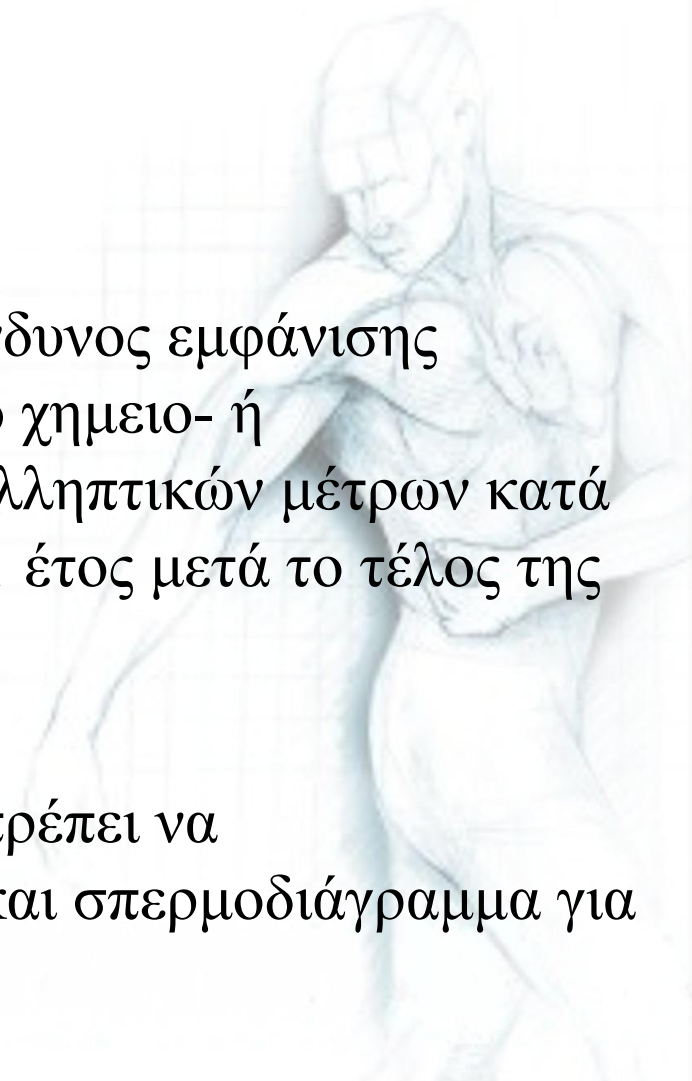
Oncofertility

Αντισύλληψη

Αν και δεν έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανωμαλιών σε παιδιά ασθενών μετά από χημειο- ή ακτινοθεραπεία συνιστάται λήψη αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και για 1 έτος μετά το τέλος της θεραπείας

Ασθενείς που θέλουν να κάνουν παιδιά πρέπει να παρακολουθούνται με ορμονικό έλεγχο και σπερμοδιάγραμμα για 1-3 χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας

Schmoll et al.
European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer
Annals of Oncology 15: 137-1399, 2004



Αντινεοπλασματική Θεραπεία και γονιμότητα



Χημειοθεραπεία

Επηρεάζει τη σπερματογένεση **περιστασιακά ή μόνιμα**.

Τα **διαφοροποιούμενα σπερματογόνια** είναι τα πιο ευαίσθητα στη χημειοθεραπεία

Ο συνδυασμός bleomycin, etoposide, και cisplatin έχει κίνδυνο μόνιμης αζωοσπερμίας **20%**.

Meistrich ML Fertil Steril 2013

Behringer K, et al. J Clin Oncol 2013

Romerius P et al. Int J Androl 2011

Χημειοθεραπεία

Καλή	Μέτρια	Φτωχή
Azathioprine	Thiotepa	Cyclophosphamide (>7.5 g/m²)
Fludarabine	Gemcitabine	Ifosfamide (>60 g/m²)
Methotrexate	Cisplatin (<600 mg/m²)	Mustine, carmustine
6-mercaptopurine	Oxaliplatin	Busulfan
Vincristine	Carboplatin	Chlorambucil (>1.4 g/m²)
Vinblastine	Doxorubicin	Melphalan (140 mg/m²)
Bleomycin	Dacarbazine	Chlormethine
Actinomycin-D	Cytosine-arabinoside (cytarabine)	Procarbazine (>4 g/m²)
Etoposide	Daunorubicin	Cisplatin (>600 mg/m²)
	Mitoxantrone	Mechlorethamine



Σοβαρή **ολιγοσπερμία** και **αζωοσπερμία** έχουμε στους πρώτους **6 μήνες** από την έναρξη

Η **ανάκτηση** εξαρτάται από τον αριθμό των σπερματογονίων που καταστράφηκαν και μπορεί να πάρει μέχρι και **5 χρόνια**

Γονιμότητα και ακτινοβολία

Απευθείας ακτινοβολία του όρχι με **20 Gy** (carcinoma in situ) το καθιστά τελείως στείρο.

Adjuvant radiation με **0.6 Gy** σε πρόληψη υποτροπής σεμινώματος δεν επηρεάζει σημαντικά

Δόσεις **1-2 Gy** προκαλούν περιστασιακή μείωση του αριθμού αλλά όχι μόνιμη βλάβη.



Συνέπειες χημειοθεραπείας και ακτινοβλίας



Η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες στο **DNA** των σπερματικών κυττάρων και ενδεχομένως αύξηση κινδύνου:

διαταραγμένης ανάπτυξης

συγγενών ανωμαλιών

παιδικού καρκίνου

Αντικρουόμενα αποτελέσματα. Χρειαζόμαστε περισσότερα δεδομένα

Tournaye et al. Lancet 2014

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων



Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στον άνδρα**

Κύρια στρατηγική:
Επιλογή της λιγότερο βλαπτικής
θεραπείας.

GnRH ανάλογα και
ανταγωνιστές
Σταματούν περιστασιακά τη
σπερματογένεση και
χρησιμοποιήθηκαν με καλά
αποτελέσματα σε πρωτεύοντα
θηλαστικά αλλά δεν προτείνονται
ακόμη στην κλινική πράξη από
την **American Society of Clinical**
Oncology.



Shetty G, Andrology 2013
Loren AW, J Clin Oncol 2013

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στον άνδρα**

Κρυοσυντήρηση

Είναι η κύρια επιλογή για την διατήρηση της γονιμότητας σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χημειο- ή ακτινοθεραπεία

Ιδανικά απαιτούνται πολλαπλά δείγματα σε διαστήματα 48 h το κάθε ένα αλλά λόγω χρόνου οι ασθενείς μπορούν δώσουν περισσότερα του ενός δείγματα σε μία μέρα

Electro-ejaculation ή **(micro-)TESE** μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να δώσουν δείγμα (άγχος, καταβολή λόγω ασθένειας)

Hovav Y, Fertil Steril 2001
Schrader M, Urology 2003

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στον άνδρα**

Η κατάψυξη σπέρματος πρέπει να γίνει πριν την ορχεκτομή

(micro-)TESE πρέπει να γίνεται κατά την ορχεκτομή σε περιπτώσεις **αζωοσπερμίας**



Williams DH J Urol 2009
van Casteren NJ Int J Androl 2010
Hotaling JM Fertil Steril 2013

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στον άνδρα**

Η κρυοσυντήρηση επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος
επομένως πρέπει να
συλλέγονται **πολλαπλά**
δείγματα



Rives N J Androl 2012
Hotaling JM Fertil Steril 2013

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στον άνδρα**

Take home Messages

Κρυοσυντήρηση πριν την
χημειο- ακτινοθεραπεία

Είναι αμφιλεγόμενο το αν ο
καρκίνος του όρχι επηρεάζει
το DNA του σπέρματος

Είναι αμφιλεγόμενο το αν η
κρυοσυντήρηση προκαλεί
βλάβη στο DNA



Loren AW, J Clin Oncol 2013
O'Flaherty C Hum Reprod 2008
Smit M, Hum Reprod 2010

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στον άνδρα**

Take home Messages

Ασθενείς που συλλέγουν σπέρμα μετά την χημειο- ακτινοθεραπεία πρέπει να ενημερώνονται για τυχών **βλάβη στο γενετικό υλικό των σπερματοζωαρίων** τους

Η ακτινοθεραπεία σχετίζεται με μόνιμη βλάβη του DNA σε σχέση με την χημειοθεραπεία



Smit M, Hum Reprod 2010
Choy JT, Fertil Steril 2013
Ribas-Maynou J, Andrology 2014

Θεραπευτικές εναλλακτικές σε καταψυγμένα δείγματα

Η ART αποτελεί λύση σε ασθενείς με αζωοσπερμία όπου έχει καταψυχθεί σπέρμα πριν τη γοναδοτοξική θεραπεία.

ICSI έχει το πλεονέκτημα όταν έχει καταψυχθεί ιστός ή όταν το δείγμα σπέρματος είναι κακής ποιότητας.



Chow EJ, Arch Pediatr Adolesc Med 2009
Hourvitz A, Fertil Steril 2008

Θεραπευτικές εναλλακτικές σε καταψυγμένα δείγματα

Η ICSI είναι η πιο αποτελεσματική

Technique	ICSI	IVF	IUI
Average No of cycles	3	6	8
Pregnancy Rate (%)	32	28	12

Kelleher S, Hum Reprod 2001
Bizet P, Reprod Biomed Online 2012

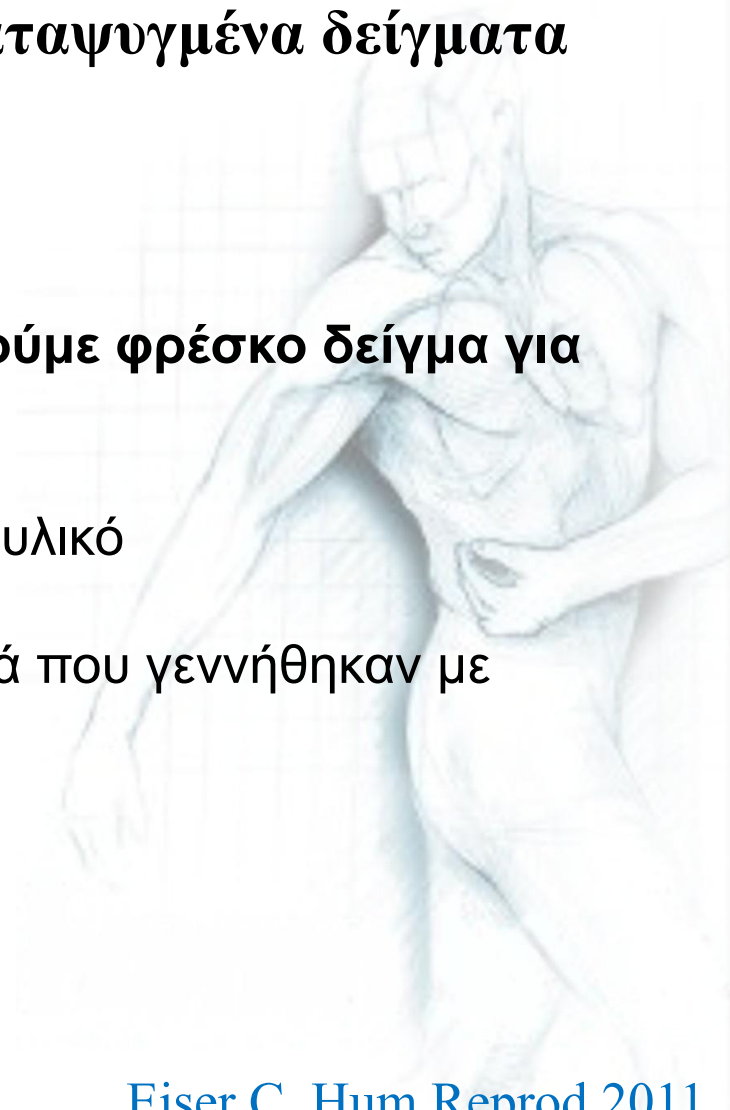
Θεραπευτικές εναλλακτικές σε καταψυγμένα δείγματα

Εάν η σπερματογένεση ανακάμψει **προτιμούμε φρέσκο δείγμα για την ART**

<10% χρησιμοποιούν το κρυοσυντηρημένο υλικό

Έως τώρα υπάρχει follow-up μόνο σε παιδιά που γεννήθηκαν με αυθόρμητη σύλληψη

Eiser C, Hum Reprod 2011



Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων στην εφηβική ηλικία

Η σπερματογένεση αρχίζει στην εφηβική ηλικία αλλά δεν γνωρίζουμε σε ποιο ακριβώς στάδιο της εφηβικής ανάπτυξης αρχίζουν να παράγονται σπερματοζωάρια

Electro-ejaculation μπορεί να εφαρμοστεί σε αγόρια που αδυνατούν να εκσπερματίσουν

Ωστόσο απαιτεί γενική αναισθησία και γενικά αποφεύγεται.

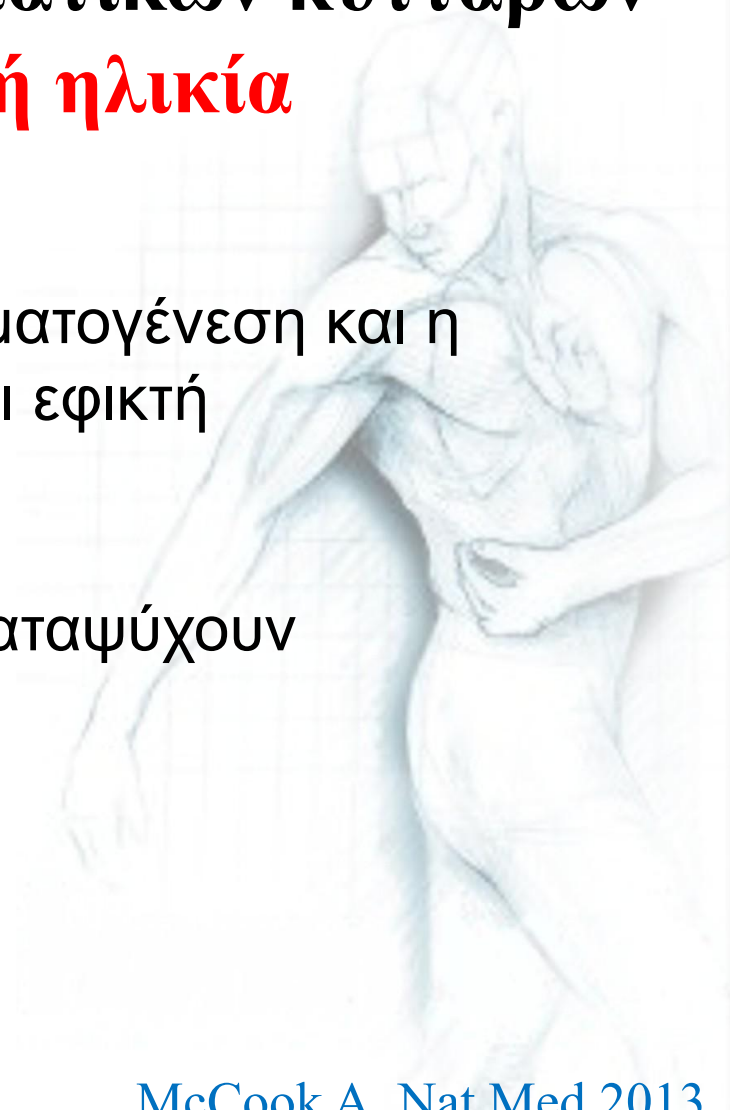
Εναλλακτικά η (micro-) **TESE** μπορεί να εφαρμοστεί σε παιδιά που έχουν υψηλό κίνδυνο αζωοσπερμίας

Móller J, Int J Androl 1983
Berookhim BM, Fertil Steril 2014

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων στην προεφηβική ηλικία

Πριν την εφηβεία δεν υπάρχει σπερματογένεση και η κρυοσυντήρηση σπέρματος δεν είναι εφικτή

Κάποια προγράμματα oncofertility καταψύχουν σπερματογόνια



Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στην προεφηβική ηλικία**

Stem cell in-vitro culture

Απλοειδικά κύτταρα παρήγαγαν βλαστοκύστες σε μοντέλο ποντικού (στείροι απόγονοι)

Επίσης σε μοντέλο ποντικού, primordial germ cell-like cells παράχθηκαν από εμβρυϊκά αρχέγονα κύτταρα και έδωσαν πολυδύναμα κύτταρα

Αυτά τα πολυδύναμα κύτταρα μεταμοσχεύθηκαν σε στείρα ποντίκια και έδωσαν **σπερματοζωάρια** που γονιμοποίησαν ωάρια με γόνιμους απογόνους

Geijsen N, Nature 2004

Hayashi K, Cell 2011

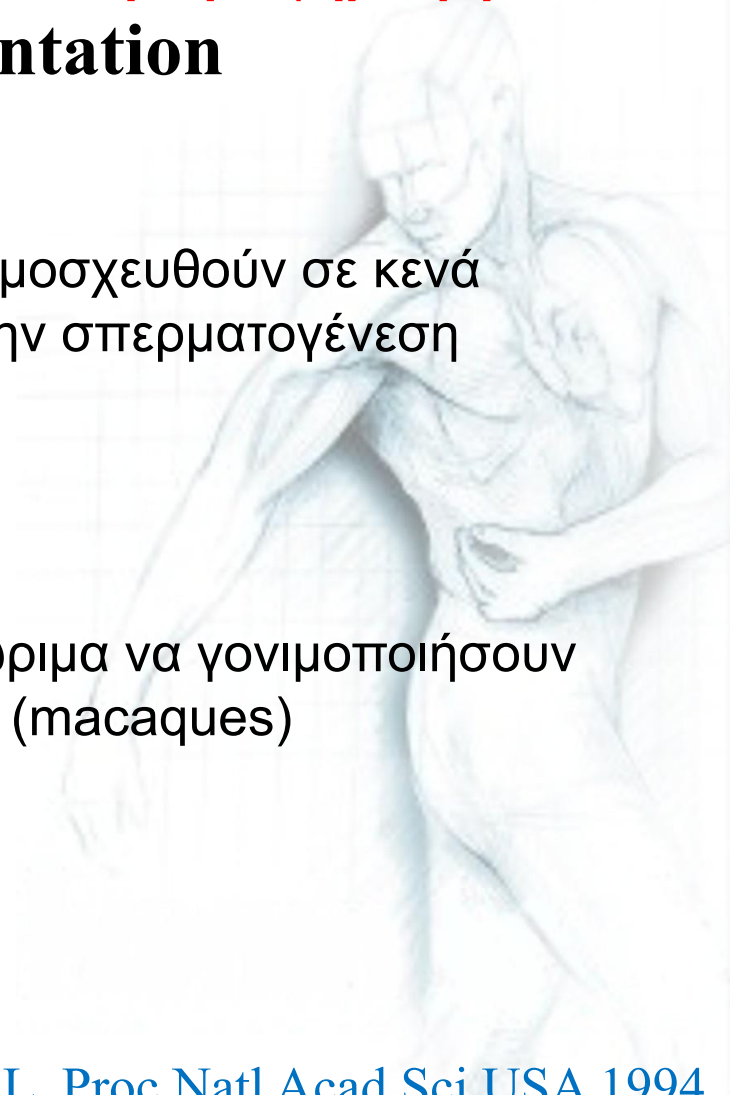
Li Y, Stem Cell Res (Amst) 2014

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στην προεφηβική ηλικία** **Stem cell transplantation**

Σπερματογόνια ποντικού μπορούν να μεταμοσχευθούν σε κενά σπερματικά σωληνάρια και να ξεκινήσουν την σπερματογένεση

Πρόσφατα παράχθηκαν σπερματοζωάρια ώριμα να γονιμοποιήσουν ωάρια και σε πρωτεύοντα θηλαστικά δέκτες (macaques)

Brinster RL, Proc Natl Acad Sci USA 1994
Hermann BP, Cell Stem Cell 2012



Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στην προεφηβική ηλικία** **Stem cell transplantation**

Η κατάψυξη ιστού παρέχει την δυνατότητα μεταμόσχευσης τόσο **κυτταρικού εναιωρήματος** όσο και **ενδορχικού μόσχευματος** ιστού

Το ορθότοπο ενδορχικό μόσχευμα έχει το πλεονέκτημα διατήρησης του αρχικού **μικρο-περιβάλλοντος των σπερματικών κυττάρων**, αλλά δεν είναι κατάλληλο όταν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης καρκινικών κυττάρων

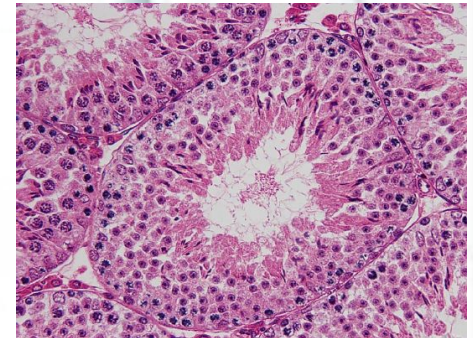
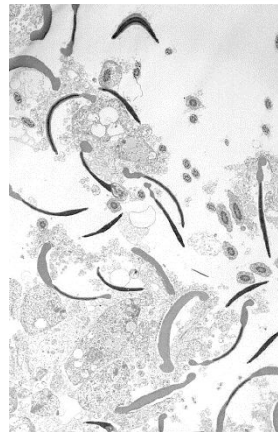
Baert Y, Hum Reprod 2013
Ning L, Fertil Steril 2012

Μεταμόσχευση ορχικού ιστού

Μελλοντικές προοπτικές

Fertilizing capacity of haploid cells generated in hamster testicular tissue transplanted in the anterior limbs of immune deficient rats: clinical implications

Transplantation of HTT into the ALsIRs results in the generation of donor haploid cells within **43% of the recipients**



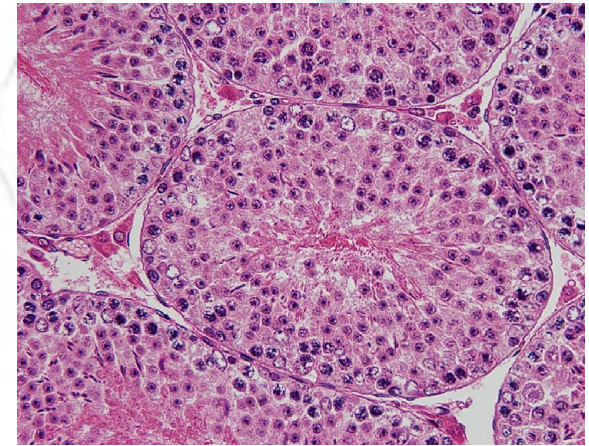
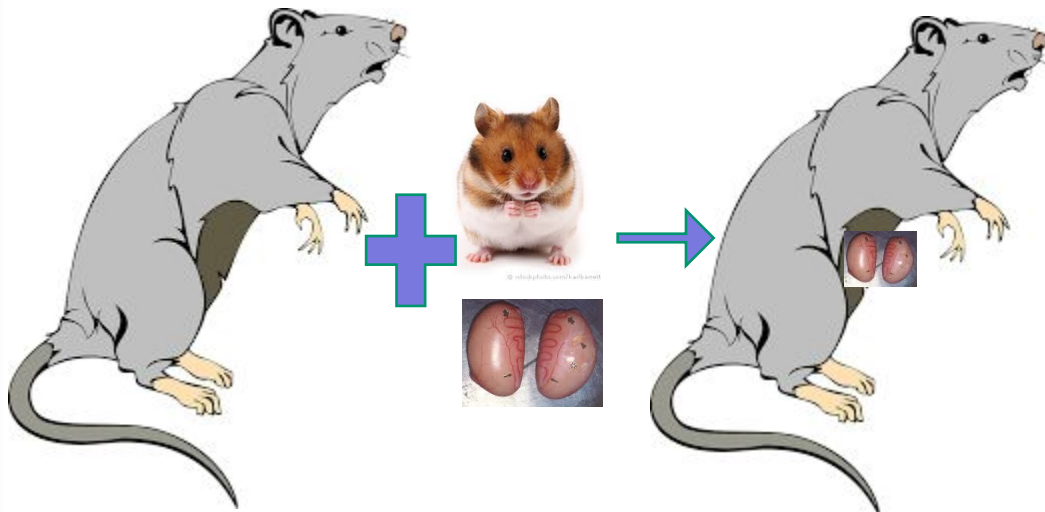
Giannakis et al. European Urology suppl 2016 ahead of publication

Μεταμόσχευση ορχικού ιστού

Μελλοντικές προοπτικές

Spermatogenesis in hamster testicular tissue placed within an abdominal scrotum microscurgically constructed in nude rats.

Placement of HTT within a microscurgically constructed AS results in completion of donor meiosis in 40% of the recipients and in completion of donor meiosis plus spermiogenesis in 20 % of the recipient animals.



Dimitriadis et al. Andrology suppl 2016 ahead of publication

Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στην προεφηβική ηλικία**
Stem cell transplantation

Οι τεχνικές μεταμόσχευσης είναι ακόμα πειραματικές και η κλινική εφαρμογή τους **παραμένει αμφιλεγόμενη**

Η μεταμόσχευση σπερματικών κυττάρων μπορεί να θεωρηθεί σαν λύση μόνο σε παιδιά με κίνδυνο >80% να μείνουν αζωοσπερμικά

Ruutiainen T, Am J Bioeth 2013
Wallace WH, ancet Oncol 2005

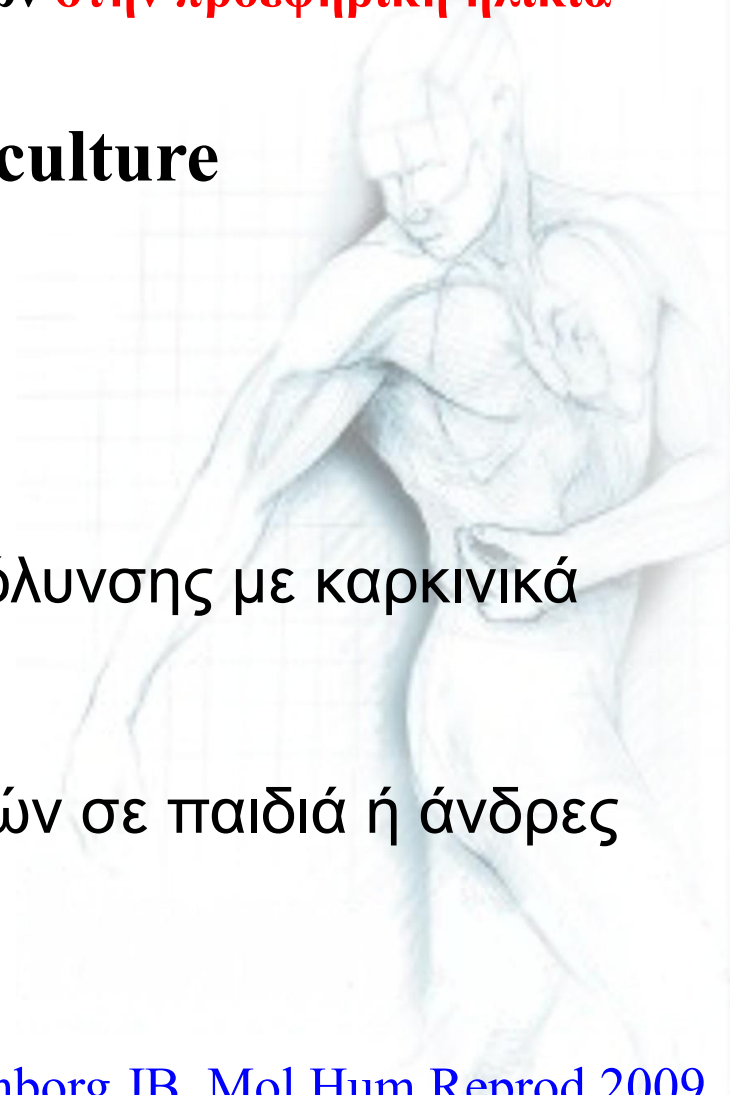
Πρόληψη απώλειας σπερματικών κυττάρων **στην προεφηβική ηλικία**

Stem cell in-vitro culture

Η In-vitro σπερματογένεση μπορεί:

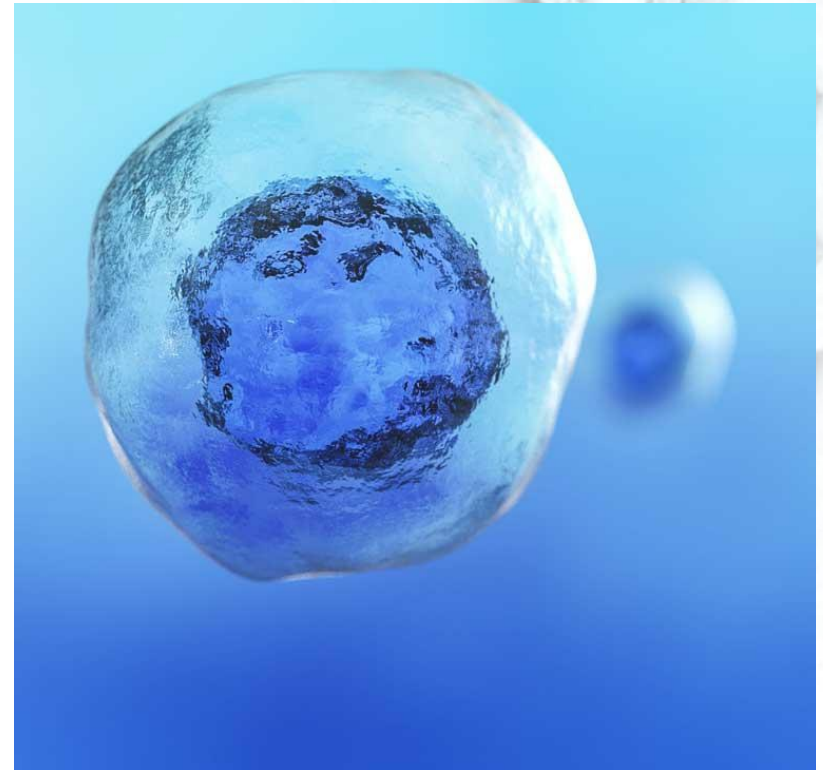
- περιορίσει τον κίνδυνο επαναμόλυνσης με καρκινικά κύτταρα
- επιτρέψει την παραγωγή γαμετών σε παιδιά ή άνδρες με αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή

Stukenborg JB, Mol Hum Reprod 2009



Stem cell in-vitro culture

Η κλινική εφαρμογή αυτών των μεθόδων παραμένει επισφαλής λόγω **ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ** και **ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΩΝ** κινδύνων που μπορεί να ενέχει για τους απογόνους

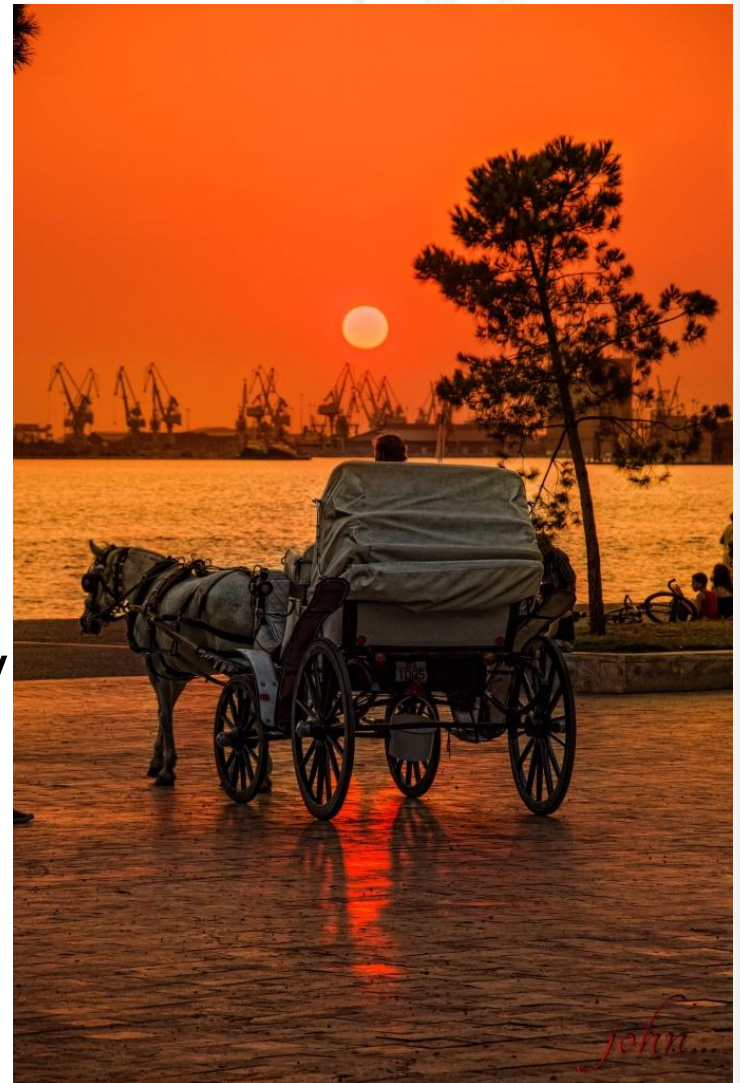


Συμπεράσματα

Σε άνδρες, η γονιμότητα μπορεί να διατηρηθεί με κρυοσυντήρηση ώριμων σπερματοζωαρίων

Ακόμα και σε περίπτωση φτωχού σπέρματος η κρυοσυντήρηση αξίζει να γίνει

Ασθενείς με ιστορικό καρκίνου έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών τους απογόνους τους. Επομένως, η **κατάψυξη σπέρματος πριν την γοναδοτοξική θεραπεία** αποτελεί γενική οδηγία



Συμπεράσματα

Πριν την εφηβεία τα αγόρια έχουν σπερματογόνια που μπορούν να καταψυχθούν

Η κατάψυξη σπερματογονίων τόσο πρέπει να θεωρείται ακόμα πειραματική

Η παραγωγή σπερματοζωαρίων αρχέγονα κύτταρα πλην των σπερματογονίων είναι ακόμα υπό έρευνα

