

RADYOTERAPİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

9. BÖLÜM

Şükran ESKİCİ ÖZTEP¹

GİRİŞ

Kanser tedavileri ile sağ kalım oranları arttıkça, uygulanan kemoterapi ve radyoterapi (RT) tedavilerinin erken ve geç istenmeyen yan etkilerini önlemek ve anlamak, doğurganlık üzerindeki etkileri dahil, oldukça önemli bir hal almaktadır. Neredeyse bütün kanserlerin %4'ü 15-40 yaş arasında görülür. Bu yaş gurubundaki hastaların çoğunluğu, halen çocuk sahibi olmak için uygun zaman aralığında olduklarından, gelecekte bu taleplerine yönelik olarak kanser tedavisinin fertilitte üzerine etkileri bu hastalar için çok önemli hale gelmektedir.

Radyasyonun sebep olduğu tahribatın patolojik sonuçları, radyasyonla karşılaşmanın hemen sonrasında erken istenmeyen yan etkiler olarak başlar. Ardından radyasyon aylar sonra moleküler ve hücresele seviyede bir dizi karmaşık olaya yol açmaya devam ederek geç yan etkileri meydana getirir. Bu geç istenmeyen yan etkiler, fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olarak hastanın genel yaşam kalitesini etkiler.

RT uygulanan bölgeye bağlı olarak, kadın kanser hastaları infertilite sorunu ile karşı karşıya kalabilir. Örneğin kranio-spinal RT (KSRT) veya kranial RT (KRT) önemli hormonal değişikliklere yol açarak hamile kalma yeteneklerini etkilerken, abdomino-pelvik RT (APRT) genital organlarda meydana getirdiği hasarla hem gebe kalmayı hemde sağlıklı bir gebeliği sürdürme kapasitesini negatif yönde etkiler. Genç kadın nüfusunda yumurtalık hasarına bağlı olarak gelişen doğurganlık potansiyelinin azalması kanser tedavisinin en yıkıcı sonuçlarından biridir. Hasarın büyüklüğü hastanın yaşına, kemoterapi protokolüne ve uygulanan APRT dozuna bağlıdır.

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi dreskici@hotmail.com

arak radyoterapi maruziyetini uterus korpusu veya serviksın bir kısmına sınırlama ihtimalleri değerlendirilerek, radyasyonla ilişkili istenmeyen yan etkileri azaltmaya yönelik uygulamalar yapılabilir.

Hastalara kanser tedavisi öncesinde fertilitte koruma seçenekleri konusunda tavsiyede bulunmak için hekimlerin, RT'nin geç yan etkilerinin hangi organlarda hangi mekanizmalarla oluştuğunu ve bu faktörlerin her birinin gelecekteki doğurganlık üzerinde nasıl bir etkisi olacağını bilmeleri çok önemlidir. Maalesef kanserden kurtulanların yaklaşık % 40'ı, kanser tedavisi öncesinde doğurganlık danışmanlığı almadıklarını bildirmiştir. Bu sebepten kanserin ve RT'nin doğurganlık ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisini anlamak ve bunlarla başa çıkma yollarını içeren rehberler oluşturmak son derece önemlidir. Rehberler oluşturulurken ve uygulanırken içinde pediatrik onkolog, tıbbi onkolog, radyoterapist ve jinekologların bulunduğu multidisipliner bir işbirliği sayesinde hastalar kanserleri için en doğru tedaviyi alırken aynı zamanda doğurganlığın korunması için de en ideal yolu seçebileceklerdir.

KAYNAKÇA

1. Dörr, W. Radiobiology of tissue reactions. *Annals of the ICRP*. 2015;44:58–68.
2. Öner Dinçbaş F. Radyasyonun Erken Ve Geç Yan Etkileri. *Radyasyon Onkolojisinde Temel Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi*.2012;79:17-27.
3. Viswanathan V, Pradhan KR, Eugster EA. Pituitary hormone dysfunction after proton beam radiation therapy in children with brain tumors. *Endocr Pract*. 2011;17(6):891–6.
4. Goodwin T, Delasobera BE, Fisher PG. Reproductive health issues in survivors of childhood and adult brain tumors. *Cancer Treat Res*. 2009;150: 215–22.
5. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose–volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S20–7.
6. Barnes N, Chemaitilly W. Endocrinopathies in survivors of childhood neoplasia. *Front Pediatr*. 2014;2:101.
7. Chieng PU, Huang TS, Chang CC, et al. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngeal cancer: SPECT studies in 34 patients. *Am J Neuroradiol*. 1991;12:661–5.
8. Vern-Gross TZ, Bradley JA, Rotondo RL, et al. Fertility in childhood cancer survivors following cranial irradiation for primary central nervous system and skull base tumors. *Radiother Oncol*. 2015;117(2):195–205.
9. Veldhuis JD. The hypothalamic pulse generator: the reproductive core. *Clin Obstet Gynecol*. 1990;33(3):538–50.
10. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev*. 2009;15:1–24
11. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiationinduced growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1991;118:226–8.
12. Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR, et al. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: a prospective study. *J Endocrinol*. 1996;150: 329–42.
13. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, et al. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study. *Cancer*. 1985;56:2189–93.

14. Lam KSL, Tse VKC, Wang C, et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function-a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med.* 1991;78:165–76.
15. Beyer S, Sandu A, White J. Impact and Timing of Breast Cancer Radiation Therapy and Fertility Preservation Current Breast Cancer Reports. 2020;12:375–380.
16. Koustenis E, Pfitzer C, Balcerak M, et al. Impact of cranial irradiation and brain tumor location on fertility: a survey. *Klin Padiatr.* 2013;225(6):320–4.
17. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993;328(2):87–94
18. Gebauer J, Mehta P, Fahlbusch F B, et al. Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction after Whole Brain Radiotherapy–A Cohort Study. *Anticancer Research.* 2020;40:5787-5792.
19. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1282–6
20. Toogood A A. Endocrine consequences of brain irradiation .*Growth Hormone & IGF Research.* 2004;14:118–124.
21. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(4):589-602.
22. Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:1164–8.
23. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect.* 1993;101:109–116.
24. Bath LE, Wallace WH, Critchley HO. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *BJOG.* 2002;109(2):107–14.
25. Himelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Influence of irradiation and chemotherapy on the ovaries of children with abdominal tumours. *Br J Cancer* 1977;36:269–275.
26. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of Female Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor. *J Clin Oncol.* 2009; 27 : 2677–2685.
27. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117–121.
28. Marci R, Mallozzi M, Benedetto LD, et al. Radiations and female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018;16:112 .
29. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res.* 2014;6:105–17.
30. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500–10.
31. Griffiths M J, Winship A L, Hutt K J. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility. *Hum Reprod Update.* 2020; 28;26(2):161-173.
32. Oktem O, Kim S S, SeleK U, et al. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers *Oncologist.* 2018; 23(2): 214–224.
33. Oktem O, Oktay K. Preservation of menstrual function in adolescent and young females. *Ann NY Acad Sci* 2008;1135:237–243.
34. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: Probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer* 1989;43:399–402.
35. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnittzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2004; 83 (1): 96–102.
36. Knopman JM, Papadopoulos EB, Grifo JA et al. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: Effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncol* 2010;11:490–498.

37. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)* 2002;5:61–66.
38. Norwitz ER, Stern HM, Grier H et al. Placenta percreta and uterine rupture associated with prior whole body radiation therapy. *Obstet Gynecol* 2001;98:929–931.
39. Teh WT, Stern C, Chander S et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014;2014:482968.
40. Critchley H O D, Wallace W H B, Shalet S M, et al. Abdominal irradiation in childhood: the potential for pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992; 99: 392–394.
41. Bath L E, Critchley H O D, Chambers S E, et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*.1999;106:1265–1272.
42. Holm K, Nysom K, Brocks V, et al. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23 : 259–263.
43. Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1996; 87 (7): 3045–3052.
44. Carter A, Robison LL, Francisco L, et al. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37 (11): 1023–1029.