

Bölüm 29

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE FERTİLİTE KORUYUCU YAKLAŞIMLAR

Pınar ÇAĞLAR AYTAÇ¹

GİRİŞ

Meme kanseri günümüzde kadın kanserleri arasında malesef birinci sırada yer almaktadır. Meme kanseri tanısı alan her beş hastadan biri 45 yaşın altında reproduktif dönemde tanı almaktadır (WHO, 2012 a,b). Giderek meme kanseri yaşı daha genç yaşlara doğru kaymaktadır. Bunun yanında tanı oranı tüm dünyada % 17 artarken, kanserden dolayı ölüm %10 olarak gerilemiştir(Bray F, 2012). Özellikle genç popülasyonda ABD’de 5 yıllık sağ kalım 1975 ‘lerde %74.6 iken 2007’lerde bu oran %90 ‘lara çıkmıştır. Böylece sağ kalım yılları artan reproduktif dönemdeki meme kanseri hastalarında fertilitenin korunma arzusu ve gerekliliği günümüzde önemli bir konu halini almıştır.

Meme kanserinin standart tedavilerinde reproduktif sağlığı negatif etkileyerek, ovaryan yetmezliğe neden olması, tedaviye bağlı uzun süren endokrin tedavilerinden dolayı çocuk sahibi olma süresinin uzamasına ve doğum sonrası emzirme şansının azalmasına neden olabilmektedir. Bir çok ülkede hastaların tedavi öncesi fertilitenin korunması için reproduktif endokrinolog ve yardımcı üreme kliniklerine yönlendirilerek, hastanın fertilitenin kaybını ve bunun için alabileceği önlem ve yaklaşımlar hakkında bilgilendirilmesini önermek şart koşulmuştur. Meme kanserine yönelik uygulanacak cerrahi tedavi sonrası alacağı kemoterapiye kadar geçen sürenin hastalığın prognozu açısından kısıtlı bir zaman olmasından dolayı, hastalara tanı konulur konulmaz, cerrahi öncesi veya hemen sonrasında yönlendirilmesi fertilitenin koruyucu tedavilere de zaman açısından daha çok fırsat tanıyabilmektedir. Bu nedenle hastaların yönlendirilmesinde medikal onkologlar kadar meme cerrahlarına da bu yönlendirmede görev düşmektedir.

¹ Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

koruyucu yöntemler için yönlendirilmelidir. Üstelik bu hastalarda BRCA1 mutasyonunda 35-40 yaş arasında profilaktik ooferektomi, BRCA2 mutasyonunda 40-45 yaş arasında koruyucu ooferektomi önerilmektedir. Bu hastaların ciddi bir miktarı profilaksiden önce meme kanseri tanısı almaktadır. Bu nedenle tanı konulur konmaz , fertilitte koruyucu tedaviler için hastalar oosit veya over doku su dondurulması için yönlendirilmelidir. BRCA mutasyonunun ileriki nesillere taşınmaması için preimplantasyon genetik tanı(PGD) yöntemi ile dondurulacak embryolarda, BRCA mutasyonu taşımayanlar seçilerek dondurulabilme seçeneği ilgilenen hastalara sunulmalıdır.

ERKEK MEME KANSERİNDE FERTİLİTE KORUYUCU YAKLAŞIMLAR

Testiküler doku hem kemoterapiye hem radyoterapiye çok hassas bir organdır ve sitotoksik kemoterapi, primordial sperm hücrelerine zarar vererek uzun vadede oligospermi veya azospermiye yol açabilir. Fertilitte korumak için temel strateji tedavi öncesi sperm dondurmaktır ki erkeklerde fertilitte koruyucu yaklaşım olarak kolay ve geçerlidir. Seksüel gelişimini tamamlamış bir erkekten mastürbasyon yöntemi ile alınan sperm dondurularak rahatlıkla saklanabilir. Mastürbasyonla alınamayan vakalarda epididimal aspirasyon veya testiküler sperm ekstraksiyonu ile sperm elde edilip dondurulabilir. Testis doku dondurma işlemi ise hala dünyada deneysel kabul edilmektedir.

REFERANSLAR

1. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2630–5.
2. Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, Sahin GN, Karahuseyinoglu S, Ince U, Taskiran C, Selek U, Yakin K, Guzel Y, Ayhan C, Alper E, Cetiner M, Balaban B, Mandel NM, Esen T, Iwase A, Urman B, Oktem O. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro. *Hum Reprod.* 2015 Dec;30(12):2912–25. doi: 10.1093/humrep/dev257. Epub 2015 Oct 13.
3. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):790–801
4. Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* 2010;25:2239–46.
5. Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr, et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B30 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1110–6.
6. Ho JR, Woo I, Louie K, et al. A comparison of live birth rates and perinatal outcomes between cryopreserved oocytes and cryopreserved embryos. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34:1359–66.

7. IBCSG 48-14 POSITIVE Trial. Retrieved 15 May 2018 at [http:// www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Open_Trials/ibcsg_4814_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx](http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Open_Trials/ibcsg_4814_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx).
8. Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, Demeestere I, Awada A. 2017a. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol*. 2017;29:243–52.
9. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, et al. 2017b. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Eur J Cancer*. 2017;71:25–33.
10. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, et al. 2017 c. Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep;59:61-70.
11. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. 2018 a. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:426–9.
12. Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al. 2018 b. Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2018
13. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. 2018 c. Gonadotropinreleasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2018;36:1981–90.
14. Lambertini M, Demeestere I, Viglietti G, de Azambuja E. 2019 a. Oncofertility counselling in premenopausal women with HER2-positive breast cancer. *Oncotarget*. 2019 Jan 29;10(9):926-929. doi: 10.18632/oncotarget.26565. eCollection 2019 Jan 29.
15. Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al. 2019b Adjuvant Anti-HER2 Therapy, Treatment-Related Amenorrhea, and Survival in Premenopausal HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jan 1;111(1):86-94. doi: 10.1093/jnci/djy094.
16. L.E. Backhaus et al, Oncofertility Consortium Consensus Statement: Guidelines for Ovarian Tissue Cryopreservation , Chapter 17, Oncofertility , 2007 springer)
17. Moravek MB, Confino R, Smith KN, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertil Steril*. 2018;109:349–55.
18. Oktay K, Moy F, Titus S et al. Age-related decline in DNA repair function explain diminished ovarian reserve, earlier menopause, and possible oocyte vulnerability to chemotherapy in women with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1093–1094.
19. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast*. 2015;24:201–7.
20. Paluch-Shimon S, Peccatori FA. BRCA 1 and 2 mutation status: the elephant in the room during oncofertility counseling for young breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):26-28. doi: 10.1093/annonc/mdx777.
21. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013) Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 100:1214–23.
22. Rios PD, Kniazeva E, Lee HC, Xiao S, Oakes RS, Saito E, Jeruss JS Shikanov A , Woodruff TK, Shea LD. Retrievable hydrogels for ovarian follicle transplantation and oocyte collection. *Bio-technol Bioeng*. 2018 Aug;115(8):2075-2086. doi: 10.1002/bit.26721. Epub 2018 May 14
23. Sonmezer M, Turkcuoglu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 2011;95:2125-e9.
24. Titus S, Li F, Stobezki R et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5(172): 172ra121.
25. WHO. GLOBOCAN 2012a: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Estimated Incidence by Age. 2012. World Health Organisation International Agency for Research on Cancer

26. WHO. GLOBOCAN 2012b: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. World Health Organisation
27. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137:349–57.
28. Zhao J, Liu J, Chen K, et al. What lies behind chemotherapy induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145:113–28.