

BÖLÜM 46

Onkofertilite ve Radyasyon



Duygu KAVAK¹

GİRİŞ

Kanser tanısı ve tedavisinde yaşanan gelişmeler, her yaş grubundan hastanın tedavi olma ve yaşama devam etme oranında artmaya ve genç hastalarda fertilite isteklerini yerine getirmek için yeni yöntemler araştırılmasına neden olmuştur (1). Onkofertilite terimi bu ihtiyaçtan dolayı ortaya çıkmıştır. Onkofertilite, kanseri olan hastada üreme seçeneklerini arttırmak için kullanılan yöntemleri içeren multidisipliner bir alandır (2).

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve uygulanan cerrahi tedaviler fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. Kemoterapi over rezervinin azalmasına neden olarak, radyoterapi prematür overyan yetmezliğe ve uterus vasküler, endometriyal ve miyometriyal hasara neden olarak, uygulanan cerrahi tedavi ise organ kaybına neden olarak fertilitiyi azaltmaktadır (3).

Kanser tedavisi için uygulanan cerrahi, verilen radyoterapi ve kemoterapinin kadın üreme sistemine kalıcı etkisi olabilmektedir. Kanser tedavisinde geç kalınmaması ve hastanın fertilite potansi-

yelinin kalıcı olarak etkilenmemesi için reproduktif dönemde kanser tanısı almış hastalarla infertilite riskinin ve fertilite koruyucu yaklaşımların en kısa sürede konuşulması önerilmektedir. Hastaların doğru yönlendirilebilmeleri ve gecikme yaşanmaması için doktorların onkofertilite hakkında bilgi sahibi olması önemlidir. Bu bölümde kadın hasta açısından onkofertilite ve radyasyonun genital sistem üzerindeki etkileri tartışılacaktır.

TARİHİ SÜREÇTE ONKOFERTİLİTE

İkinci Dünya Savaşı'nın ardından, tüm dünyada kanser araştırmalarına ayrılan kaynağın artmasıyla, kanser tanısı ve tedavisinde yaşanan gelişmeler, kanser tanısı alan, tedavi olan ve hayatlarına devam eden hasta sayısında yükselmeye neden olmuştur. Bu dönemde cerrahinin yanında radyoterapi ve kemoterapi de kanser tedavisinin bir parçası haline gelmiştir. 20. yüzyılın başında erken tanı, tedavi ve toplum eğitime önem verilmeye başlanmıştır. 20. yüzyılın ilk yarısında doktorlar "kanseri" kelimesini kullanmaz ve hastadan kanser

¹ Op Dr, Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi BD., duyukavak@yahoo.com



meleri gerekmektedir (52). Kontrollü ovaryan stimülasyon, BRCA 1/ 2 mutasyonu olan hastalarda meme ya da over kanseri riskini arttırmamaktadır (53).

SONUÇ

Kanser tedavisi için uygulanan cerrahi, verilen radyoterapi ve kemoterapinin kadın üreme sistemine kalıcı etkisi olabilmektedir. Reprodüktif dönemde kanser tanısı almış hastalarla infertilite riskinin ve fertilitte koruyucu yaklaşımların en kısa sürede konuşulması önerilmektedir.

Embriyo kriyoprezervasyonu, oosit kriyoprezervasyonu, ovaryan doku kriyoprezervasyonu, oosit in vitro matürasyonu, GNRH analogu kullanımı, ovaryan transpozisyon ve gonad koruyucu kullanımı başlıca fertilitte koruyucu yöntemlerdir. Tercih edilecek yöntem hastanın yaşına, isteğine ve hastalığına göre seçilmelidir. Bu yöntemlerin yanında, jinekolojik malignitelerde fertilitte koruyucu cerrahi seçenekleri de hasta ile paylaşılmalıdır.

AKILDA TUTULACAKLAR

- Kanser tanısı alan, alacağı medikal tedavi ve geçireceği cerrahi nedeniyle infertil kalması muhtemel hastaların bir an önce infertilite ve fertilitte koruyucu yaklaşımlar konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Hasta; reproduktif endokrinolog, infertilite uzman hekimi, jinekolog, psikolog ve onkolog tarafından değerlendirilmelidir.
- Hastanın ihtiyaçları değerlendirilmeli ve önerilecek fertilitte koruyucu yaklaşım yöntemi; hastanın yaşına, alacağı tedavi rejimine, over rezervine ve sosyal durumuna göre bireyselleştirilmelidir.
- Günümüzde yardımcı üreme teknikleri ile önerilen fertilitte koruyucu yöntemler; embriyo kriyoprezervasyonu, oosit kriyoprezervasyonu ve ovaryan doku kriyoprezervasyonudur.
- Kemoterapi öncesi gonadları korumak için GNRH agonisti verilebilir.

- Sağ kalımı etkilemeyecek ise fertilitte koruyucu cerrahi seçenekleri hasta ile konuşulmalıdır.
- Pelvik radyoterapi alacak olan hastalara ovaryan transpozisyon önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez S. Placing the history of oncofertility. *Cancer Treat Res.* 2010;156:103-10.
2. Woodruff TK. The emergence of a new interdiscipline: oncofertility. *Cancer Treat Res.* 2007;138:3-11.
3. Roberts J, Ronn R, Tallon N, et al. Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments. *Curr Oncol.* 2015;22(4):e294-304.
4. Funston G, O'Flynn H, Ryan NAJ, et al. Recognizing Gynecological Cancer in Primary Care: Risk Factors, Red Flags, and Referrals. *Adv Ther.* 2018;35(4):577-89.
5. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer.* 2015;121(22):3938-47.
6. Gracia CR, Gracia JJ, Chen S. Ethical dilemmas in oncofertility: an exploration of three clinical scenarios. *Cancer Treat Res.* 2010;156:195-208.
7. King RB. Perspectives on oncofertility from demography and economics. *Cancer Treat Res.* 2010;156:371-9.
8. Cohn F. Oncofertility and informed consent: addressing beliefs, values, and future decision making. *Cancer Treat Res.* 2010;156:249-58.
9. Silvestris E, Dellino M, Depalo R. Fertility preservation in cancer patients at the time of COVID-19 pandemic. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(10):101910.
10. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
11. 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.
12. Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A. Fertility Preservation and Long-Term Monitoring of Gonadotoxicity in Girls, Adolescents and Young Adults Undergoing Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2021;13(2).
13. Duncan FE, Jozefik JK, Kim AM, et al. The Gynecologist Has a Unique Role in Providing Oncofertility Care to Young Cancer Patients. *US Obstet Gynecol.* 2011;6(1):24-34.
14. Chan JL, Wang ET. Oncofertility for women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2017;144(3):631-6.
15. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to



- preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;19(2):159-62.
16. Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, et al. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology.* 2007;12(2):141-7.
 17. Kim EK, Yoon G, Kim HS. Chemotherapy-induced endometrial pathology: mimicry of malignancy and viral endometritis. *Am J Transl Res.* 2016;8(5):2459-67.
 18. Irving JA, McFarland DF, Stuart DS, et al. Mitotic arrest of endometrial epithelium after paclitaxel therapy for breast cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(4):395-7.
 19. Wales C, Fadare O. Chemotherapy-Associated Endometrial Atypia: A Potential Diagnostic Pitfall. *Int J Surg Pathol.* 2018;26(3):229-31.
 20. Garg D, Johnstone EB, Lomo L, et al. Looking beyond the ovary for oncofertility care in women: uterine injury as a potential target for fertility-preserving treatments. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(6):1467-76.
 21. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod.* 1996;11(8):1668-73.
 22. Kim SS, Radford J, Harris M, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod.* 2001;16(10):2056-60.
 23. Milgrom SA, Vargas HA, Sala E, et al. Acute effects of pelvic irradiation on the adult uterus revealed by dynamic contrast-enhanced MRI. *Br J Radiol.* 2013;86(1031):20130334.
 24. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(20):1453-61.
 25. Azais H, Canova CH, Vesale E, et al. Laparoscopic uterine fixation to spare fertility before pelvic radiation therapy. *Fertil Steril.* 2018;110(5):974-5.
 26. Köhler C, Marnitz S, Biel P, et al. Successful Delivery in a 39-Year-Old Patient with Anal Cancer after Fertility-Preserving Surgery Followed by Primary Chemoradiation and Low Anti-Mullerian Hormone Level. *Oncology.* 2016;91(5):295-8.
 27. Boemers TM, Schimke CM, Ludwikowski B, et al. Rotundum psoas hitch: a new method for colpohysteropexy in girls with bladder exstrophy. *J Pediatr Urol.* 2005;1(5):337-41.
 28. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994-2001.
 29. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1022-33.
 30. Irene Su H, Lee YT, Barr R. Oncofertility: Meeting the Fertility Goals of Adolescents and Young Adults With Cancer. *Cancer J.* 2018;24(6):328-35.
 31. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2018;33(12):2222-31.
 32. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines(+). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664-78.
 33. Clough KB, Goffinet F, Labib A, et al. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. *Cancer.* 1996;77(12):2638-45.
 34. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *Jama.* 2011;306(3):269-76.
 35. Lambertini M, Poggio F, Levaggi A, et al. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 126. United States 2015. p. 901.
 36. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2917-31.
 37. Salama M, Winkler K, Murach KF, et al. Female fertility loss and preservation: threats and opportunities. *Ann Oncol.* 2013;24(3):598-608.
 38. Salama M, Anazodo A, Woodruff TK. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: a multidisciplinary oncofertility approach. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1760-75.
 39. van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, et al. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review. *J Clin Oncol.* 2018;36(21):2169-80.
 40. Wallace WH, Thompson L, Anderson RA. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *Bmj.* 2013;346:f1190.
 41. Hines MR, Mulrooney DA, Hudson MM, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy in survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv.* 2016;10(1):113-21.
 42. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
 43. Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):585-90.
 44. Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet*



- Gynecol Scand.* 2011;90(11):1200-9.
45. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(4):659-66.
 46. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):660-6.
 47. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1286-9.
 48. Lee TS, Lee JY, Kim JW, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):289-93.
 49. Wright JD, Jorge S, Tergas AI, et al. Utilization and Outcomes of Ovarian Conservation in Premenopausal Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):101-8.
 50. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(8):888-95.
 51. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S, et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertil Steril.* 2015;104(1):138-44.
 52. Goetsch AL, Wicklund C, Clayman ML, et al. Reproductive Endocrinologists' Utilization of Genetic Counselors for Oncofertility and Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Treatment of BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Genet Couns.* 2016;25(3):561-71.
 53. Ghunaim S, Ghazeeri G, Khalife D, et al. Fertility preservation in patients with BRCA mutation. *Ecancer-medicalscience.* 2020;14:1033.
 54. Oktay K, Turan V, Titus S, et al. BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging. *Biol Reprod.* 2015;93(3):67.
 55. Turan V, Oktay K. BRCA-related ATM-mediated DNA double-strand break repair and ovarian aging. *Hum Reprod Update.* 2020;26(1):43-57.