

Gonadotoksik Tedaviler Öncesi Oosit ve Embriyo Kriyoprezervasyonu

Fatma UMUTOĞLU¹

GİRİŞ

Kadınlarda her geçen gün kanser insidansı artmakla birlikte,erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler neticesinde mortalite azalmaktadır. Bilindiği gibi bu hastalarda tedavi için kullanılan kemoterapi ve radyoterapiye bağlı pre-matür overyan yetmezlik ve infertilite görülebilmektedir. Üreme çağında onkolojik ya da farklı bir tıbbi tanı alan her kişinin kafasındaki sorulardan biri de tedavi sonrası fertilitasını koruyup koruyamayacağıdır. Kanserden kurtulanların aynı yaş grubu diğer insanlara göre infertilite rölative riski 1.30-1.48'dir. Günümüzde fertilitate prezervasyonu çoğu hastada, hastalığın şiddetini ve sağ kalım süresini etkilemeden iki hafta gibi kısa bir süre içinde güvenli bir şekilde uygulanıp tamamlanabilmektedir.Bu hastaların yaklaşık dörtte biri hayatlarının ileriki dönemlerinde çeşitli fertilitate tedavi yöntemlerinden faydalanabilmektedir.Onkolog,jinekolog ve pediatriğin multidisipliner yaklaşımı,indikasyonların doğru konulması bu hastalarda fertilitate prezervasyonu için oldukça değerlidir. (1)

Yapılan gen ekspresyonu ve immünokimyasal çalışmaların çoğu gösteriyor ki; kemoteropatik

ilaçların gonadotoksik etkisi büyük çoğunlukla primordial foliküller üzerinde gen hasarıyla, DNA çift sarmal yapıdaki kırıklara bağlı gerçekleşir.Bu primordial foliküllerden bir kısmı kendini yenilerken,önemli bir kısmı atrofiye uğrar.Bunun dışında granülosa ve teka hücrelerinde apoptozise neden olarak ve overyan damarlarda oksidatif stres oluşturarak da gonadotoksik etki gösterir. Tedavi öncesi ve sonrası anti müllerian hormon (AMH) değerleri bize rezervdeki azalmayı açık bir şekilde göstermektedir. Hastanın yaşı,overyan rezervi,verilen kemoterapinin tipi ve miktarı hasarın derecesini belirler. Siklofosamid gibi alkileyici ajanlarda gonodotoksitite oranı oldukça yüksekken,5-flurourasil ve methotreksat'ta risk düşük,yine meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifende ise hiç yoktur.

Radyoterapi direkt over dokusu hasarı ya da serbest oksijen radikallerinin DNA hasarı yapmasıyla indirekt etki eder ve doz arttıkça gonadotoksitite riski artar. (3) Radyoterapinin infertilite yapıcı etkileri; doğrudan overyan yetmezlik: 20-30 Gy dozunda eksternal abdominal irradyasyon(4), hipotalamik amenore: 35-40 Gy dozunda kranyal irradyasyon(5), uterin fibrozis ve gebelik komplikasyonları: pelvik irradyasyon(6) şeklinde olur.

¹ Uzm. Dr., Medikal Park Bahçelievler Hastanesi, fatmacakır80@yahoo.com,ORCID iD: 0009-0009-5976-6928

KAYNAKLAR

1. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion, *Fertility and Sterility*, Volume 110, Issue 3, 2018, Pages 380-386, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.034>.
2. Siegel, RL, Miller, KD, Wagle, NS, Jemal, A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(1): 17-48. doi:10.3322/caac.21763
3. Han, E.; Seifer, D.B. Oocyte Cryopreservation for Medical and Planned Indications: A Practical Guide and Overview. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 3542. <https://doi.org/10.3390/jcm12103542>
4. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1989 Nov;1(2):75-9. doi: 10.1016/s0936-6555(89)80039-1. PMID: 2486484.
5. Gonfloni S, Di Tella L, Caldarola S, Cannata SM, Klingler FG, Di Bartolomeo C, Mattei M, Candi E, De Felici M, Melino G, Cesareni G. Inhibition of the c-Abl-TAp63 pathway protects mouse oocytes from chemotherapy-induced death. *Nat Med.* 2009 Oct;15(10):1179-85. doi: 10.1038/nm.2033. Epub 2009 Sep 27. PMID: 19783996.
6. Hilary O. D. Critchley , W. Hamish B. Wallace, Impact of Cancer Treatment on Uterine Function, *JNCI Monographs*, Volume 2005, Issue 34, March 2005, Pages 64-68, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi022>
7. Donnez, Jacques ; Jadoul, Pascale ; Donnez, Olivier ; Squifflet, Jean-Luc ; Gilliaux, Sébastien ; et. al. How to preserve fertility before chemotherapy. In: *Belgian Journal of Medical Oncology*, Vol. 3, no. 1, p. 7-15 (2009)
8. Volkan Turan. Oncologic and non oncologic indication of fertility preservation. *TSRM webinar*. https://www.youtube.com/watch?v=IZB_FWi-U_Q
9. Peterson AM, Singh M. Fertility Preservation in Benign and Malignant Conditions. [Updated 2022 Nov 7]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576435/>
10. Ozcan, M.C., Snegovskikh, V.V., & Adamson, G.D. (2022). Oocyte and embryo cryopreservation before gonadotoxic treatments: Principles of safe ovarian stimulation, a systematic review. *Women's Health*, 18.
11. Fertility Preservation in Women: Indications and Options for Therapy Hussein, Reda S. et al. *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 95, Issue 4, 770 – 783
12. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(3):762-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.006. Epub 2008 Nov 14. PMID: 19013568.
13. Goeckenjan, M., Freis, A., Glaß, K. et al. Motherhood after cancer: fertility and utilisation of fertility-preservation methods. *Arch Gynecol Obstet* 301, 1579–1588 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05563-w>
14. Bedoschi G, Turan V, Oktay K. Utility of GnRH-agonists for Fertility Preservation in Women With Operable Breast Cancer: Is It Protective? *Curr Breast Cancer Rep.* 2013 Dec 1;5(4):302-308. doi: 10.1007/s12609-013-0123-y. PMID: 24707345; PMCID: PMC3972621.
15. Li F, Turan V, Lierman S, Cuvelier C, De Sutter P, Oktay K. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. *Hum Reprod.* 2014 Jan;29(1):107-13. doi: 10.1093/humrep/det391. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24221908; PMCID: PMC3860896.
16. Alexander VM, Martin CE, Schelble AP, Laufer AB, Hardi A, McKenzie LJ, Hipp HS, Kawwass JF, Spencer JB, Jungheim ES. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Oct;50(8):102080. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102080. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545413.
17. Cavagna F, Pontes A, Cavagna M, Dzik A, Donadio NF, Portela R, Nagai MT, Gebirim LH. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Curr Oncol.* 2018 Dec;25(6):e527-e532. doi: 10.3747/co.25.3889. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30607119; PMCID: PMC6291279.
18. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Jul;31(7):927-32. doi: 10.1007/s10815-014-0248-6. Epub 2014 May 23. PMID: 24854484; PMCID: PMC4096878.
19. Turan V, Quinn MM, Dayioglu N, Rosen MP, Oktay K. The impact of malignancy on response to ovarian stimulation for fertility preservation: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018 Dec;110(7):1347-1355. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.013. PMID: 30503134.
20. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1681-5.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.030. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055050; PMCID: PMC3888552.