

ONKOFERTİLİTE: KANSER HASTALARINDA FERTİLİTE PREZERVASYONU

Ercan BAŞTU, Aşlı NEHİR, Bülent BAYSAL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Kadınları etkileyen kanserler arasında jinekolojik olanlar büyük yer tutmaktadır. Geçmişte, kanser tedavileri hastanın yaşına ve ilerdeki fertilitate planlarına bakılmaksızın, kanser hastalığını yok etmeyi hedeflemekteydi. Onkolojideki erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, jinekolojik kanser hastalarının prognozunu iyileştirmiştir. Bu sebeple, son yıllarda bu hastaların tedavi sonrası hayat kalitesi kayda değer bir unsur haline gelmiştir. Günümüzde fertilitate prezervasyonu (FP), jinekolojik kanser yönetiminde önemli bir yere sahiptir.

Onkoloji ve infertilite bilim dallarının kesiştiği noktada doğan 'onkofertilite' dalındaki son gelişmeleri sunmak bu derlemenin temel amacıdır.

Anahtar kelimeler: fertilitate prezervasyonu, infertilite, jinekolojik onkoloji, onkofertilite

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 3, Sayfa: 173- 80

ONCOFERTILITY: FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS**SUMMARY**

Gynecologic cancers are among the most common type of cancer in women. Previously, cancer treatment focused on eradicating the disease without paying particular attention to the patient's age or her future fertility plans.

Advances in the field of oncology especially in early detection and treatment management, improved the prognosis of cancer patients. Therefore, in recent years quality of life after treatment became an important consideration for cancer patients. Today, fertility preservation (FP) plays a vital role in the management of gynecologic cancers. At the crossroads between gynecologic oncology and infertility lies a new field of medicine, namely oncofertility. The purpose of this review is to present the latest advances in oncofertility.

Key words: fertility preservation, gynecologic oncology, infertility, oncofertility.

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 3, Pages: 173- 80

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ercan Baştu. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD 34093 Çapa, İstanbul
Tel.: (532) 413 41 95

e-posta: ercan.bastu@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih:18.04.2012, revizyon sonrası alınma: 08.09.2012, kabul tarihi: 17.10.2012, online yayın tarihi: 18.10.2012

GİRİŞ

Kadınları etkileyen kanserler arasında jinekolojik kanserler büyük yer tutmaktadır. Bu tip kanserler genelde menopoz sonrası görülse de, reproduktif yaştaki kadınları da etkileyebilmektedir. Endometrium kanserlerinin %8'i, over kanserlerinin %12'si, servikal kanserlerin %40'ı reproduktif yaştaki kadınlarda görülmektedir⁽¹⁾.

Geçmişte, kanser tedavileri hastanın yaşına ve ilerdeki fertilitate planlarına bakmaksızın, kanser hastalığını yok etmeyi hedeflemekteydi. Ancak, Papanicolaou (Pap) smear, invazif olmayan görüntüleme modaliteleri, minimal invazif cerrahi teknikler ve gelişen antineoplastik ve kemoterapi ajanlar gibi erken tanı ve tedavi protokolleri sayesinde, jinekolojik kanserlerin tanı, tedavi ve sağkalım oranları anlamlı bir şekilde yükselmiştir. Bu sebeple, hastanın tedavi sonrası fertilitate prezervasyonu (FP) ve ebeveyn olma arzusu, tedavi seçiminde ve uygulamasında büyük önem kazanmıştır. Radikal trakelektomi hastalarına yapılan bir ankette, %41'i tedavi seçiminde ileride çocuk doğurma arzularının önemli rol oynadığını dile getirmişlerdir⁽²⁾. Onkoloji tedavisindeki ilerlemeler ve hasta beklentilerin artması sonucunda, FP'da son yıllarda büyük yol kat edilmiştir. Onkoloji ve infertilite bilim dallarının kesiştiği noktada kanser hastalarında FP'nu kapsayan yaklaşımlar, son dönemde 'onkofertilite' dalı olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Bu derlemenin amacı, onkofertilite dalında kanser hastası kadınlarda fertilitate prezervasyonuna yönelik güncel yaklaşımları irdelemektir.

FERTİLİTE VE GEBELİĞİ ETKİLEYEN KANSER TEDAVİLERİ

Önemli üreme organlarının cerrahi rezeksiyonu

Özellikle uterus, serviks, fallop tüpleri ve over gibi organların cerrahi rezeksiyonu jinekolojik malignitelerin tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca, yumurtalık ve rahim kanserlerinin cerrahi evrelemesinde, bu organların patolojik değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak, geleceğe yönelik kuvvetli fertilitate arzusu olan dikkatli seçilmiş hastalarda, evreleme ve tedavi amaçlı cerrahi süreçler, hastanın reproduktif fonksiyonunu koruyacak şekilde modifiye edilebilir. Hasta seçiminde, uygun kanser evresi, hastanın reproduktif yaşta olması (≤ 43), herhangi başka

bir fertilitate problemi olmaması, çocuk sahibi olma arzusunun fazla olması ve takibe uyumlu olması önemli kriterlerdir.

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tanımına göre evre I-IIA serviks kanserli kadınlarda tedavi yaklaşımı radikal histerektomidir. Ancak, fertilitate koruma arzusu olan, seçilmiş erken evre skuamoz hücreli serviks kanserli hastalarda fertilitate koruyucu cerrahi yaklaşım düşünülebilir. 3mm'den az stromal invazyonu olan (FIGO evre IA1) kadınlarda, transformasyon zonunu da içine alacak şekilde servikal konizasyon uygulanabilir. Aynı şekilde, adenokarsinom saptanmış kadınlarda da konizasyonun başarılı olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bisseling ve arkadaşları⁽³⁾, mikroinvazif evre IA1 adenokarsinomlu 16 kadına konizasyon uygulamış ve 72 aylık takip döneminde rekürrens saptamadıklarını bildirmişlerdir. Evre IA1 skuamoz hücreli veya adenokarsinoma serviks kanserlerinde konizasyon yaparken, önemli olan eksizyon sınırlarında negatif tümör alanı bırakmaktır. 3mm'den fazla invazyonu olan FIGO evre IA2-IB1 serviks kanserlerinde fertilitate koruyucu cerrahi yaklaşım, vaginal, abdominal, laparoskopik veya robotik yapılabilen tüm serviksin ve parametriumun çıkarıldığı radikal trakelektomidir. Bu işlem için seçilecek hastada olması gereken kriterler: (1) fertilitate isteği, (2) takibe uyumlu olması, (3) berrak hücreli veya undifferansiye histolojisi olmaması, (4) lenfovasküler invazyon şüphesi olan FIGO evre IA1 veya 2cm'den küçük lezyonu olan evre IA2-IB1 olması, (5) pelvik lenf nodu metastazı düşündürülen bulgusu olmaması şeklinde sıralanabilir. Bu hastalarda erken doğum oranları 2 kat fazla bildirilmiştir. Bu amaçla antenatal takiplerinde serklaj düşünülebilir.

Radikal trakelektomiye alternatif bir tedavi olarak geliştirilen güncel bir yaklaşım, neoadjuvan kemoterapi (NACT) sonrası konizasyon ve pelvik lenf adenektomi çoğunlukla Avrupa'da daha geniş servikal lezyonu olan fertilitate koruma arzusu olan kadınlarda kullanılmaktadır. Bu konuda en geniş seri Maneo ve arkadaşlarının yayınladığı evre IB1 servikal kanserli 21 kadına aittir⁽³⁾. Bu çalışmadaki bütün hastalar, 3 kür sisplatin, paklitaksel, ifosfomid tedavisi sonrası konizasyon ve pelvik lenf adenektomi geçirmişlerdir. Ortalama 69 aylık takip sürecinde rekürrens saptanmamıştır. Radikal trakelektomi uygulanan hastalara oranla konizasyon uygulanan hastalarda gebeliklerinde erken doğum oranı daha az saptanmıştır.

Bazı durumlarda radikal histerektomi yapılması gereken pelvik radyoterapi alacak hastalarda, overin fonksiyonunu korumak amacıyla cerrahi yaklaşımlar gerekebilir. Ooferopeksi veya ovaryan transpozisyon diye tanımlanan bu işlemde amaç, overi radyasyon alacak alanın dışında bir yere asmaktır. Ovaryan damarlar, çevre periton tubalar diseke edilir ve overler gerginlik oluşturmayacak şekilde psoas kasının önüne asılır. İşlem, radyoterapinin başlamasından kısa bir süre önce yapılmalıdır ve abdominal veya laparoskopik yapılabilir. En sık rastlanılan komplikasyon tubanın enfarktüsüdür. Bu işlem overi radyoterapinin olumsuz etkilerinden koruyabilir ancak kemoterapinin etkilerinden korumaz.

Over kanserli hastalarda tedavi, iki overin, tubanın çıkarılması ve radikal histerektomidir. Ancak, çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda tek over ve uterus bırakılabilir. Bu populasyon genellikle 20'li yaşlarda olan germ hücreli over kanseri düşünülen kadınlardır. Bu kadınlarda geç evrelerde dahil, unilateral salpingooferektomi, omentektomi, peritoneal örnekleme ve pelvik lenf nodu örnekleme yapıldıktan sonra gebelik oranları oldukça olumludur. Daha az sıklıkla görülen üreme çağındaki kadınların invaziv epitelyal kanserlerinde seçilmiş evre I vakalarda konservatif cerrahi yaklaşım, iyi sağkalım oranları ve gebelikle sonuçlanmaktadır⁽⁴⁾. Ayrıca, erken evre endometrium ve servikal kanserlerde, over prezervasyonu sağlanabilir ve sadece fertiliteyi korumakla kalmaz, overin endokrin fonksiyonunu da korur. Endojen over östrojen üretiminin koruyucu özellikleri de olduğundan, uygun durumlarda, over prezervasyonuna önem verilmelidir. Tüm bu tekniklerin başarısında, en uyumlu hasta için bile ayrıntılı bilgilendirme büyük önem taşır. Overlerin çıkarılması gerekiyorsa, işlem öncesi gamet ve/veya embriyo kriyoprezervasyonu düşünülebilir.

Endometrium kanserinde fertilite koruyucu yaklaşım cerrahi değil, hormonal metotlardır. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif kanserlerde cevap oranı %26-%89 arasında değişirken, reseptör negatif çıkan olgularda bu oran %8-17'dir. Hormonal tedavi uygulanacak hastalarda olması gereken kriterler: (1) grade 1 iyi differensiyel tümörü olması, (2) küretaj örneğinde lenfovasküler invazyon şüphesi olmaması, (3) MR görüntülemesinde myometrial invazyon saptanmamış olması, (4) BT görüntülemesinde metastatik hastalık görülmemesi, (5) BT'de veya pelvik ultrasonda

adneksiyel kitleye rastlanmamış olması (premenopozal endometrium kanseri saptanmış kadınlarda % 29 eş zamanlı over kanseri de saptanabilir), (6) endometrial biyopsi yada küretaj örneğinde immunhistokimyasal olarak progesteron reseptörlerinin gösterilmiş olması gerekir. Bu tedaviyi hastaya iyi anlatmak ve risklerden bahsetmek gerekir. Bu amaçla kullanılanlar, megestrol asetat, medroxyprogesteron asetat ve progesteron içeren rahim içi araçlardır. Megesterol asetat 160 mg/gün veya medroxyprogesteron asetat 600 mg/gün 3 hafta verilir. Sonrasında endometrial örnekleme tekrarlanır, kanser persiste ediyorsa veya ilerlediyse histerektomi önerilir, regresyon saptanırsa 6-9 ay tedaviye devam edilir. Tedavi sonunda rekürrens saptanmazsa hastaya gebe kalması önerilir. Doğum sonrası da yakın takip önerilir. Bu tedavinin süresi, dozu ile ilgili bilgiler, hala netlik kazanmamıştır ve araştırmalar devam etmektedir. Rahim içi araçların lokal olarak yüksek doz progesteron uygulaması ve sistemik yan etkilerinin olmaması avantajdır. Ramirez ve arkadaşları⁽³⁾, 81 tane evre I endometrium kanserli hastaya progesteron tedavisi uygulamışlardır. 62 hasta, 12 haftalık tedaviye yanıt vermiş, bunlardan 15 tanesinde sonrasında hastalık nüks etmiştir, 6 hastada ise sonrasında yapılan histerektomi piyesinde residual kanserli doku saptanmıştır. 19 hasta da ise hiç yanıt alınamamıştır. Endometrium kanserli kadınlar genellikle obez, polikistik over sendromu ve anovulasyonu olan kadınlar olabildiği için yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyabilirler ve bu sırada olan hormonal değişikliklerin etkisi hala belirsizdir.

Kemoterapi

Kemoterapik ajanlar oositlere zarar verdiği için kadının ilerdeki fertilite potansiyeli üzerinde yıkıcı etkileri vardır. Zararın boyutu üç faktöre bağlıdır: ilaç tipi, ilaç dozu ve hasta yaşı. İlaç tipi, over yetmezliğindeki gelişiminde en önemli parametredir. Örneğin, siklofosamid gibi alkile edici ajanlar, over üzerine toksik etkisi bakımından yüksek risklidir ve amenore oluşum ihtimalini arttırlar. Bu ajanlar, geçmişte over kanserleri tedavisinde kullanılırken, günümüzde gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde kullanılmaktadırlar. Platinyumlar, taksol ve doksorubisin gibi orta riskli ajanlar genelde jinekolojik malignite tedavisinde kullanılırlar. İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışma bu ilaçların fertiliteyi etkileme riskini orta seviyede bulmuşken, son zamanda hayvanlar

üzerinde yapılan çalışmalar bugüne kadar bilinenden daha fazla gonadal toksiteye yol açtıklarını ortaya koymuştur. Ajanların, bireysel olarak fertilitenin geleceğini ne kadar etkilediği üzerine daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Halihazırda var olan bulgular, hangi kemoterapi ajanı kullanılacak olursa olsun, reproduktif yaştaki kadınlara ayrıntılı bilgi verilmesi gerekmektedir.

Over yetmezliğinde gelişiminde, hasta yaşı da büyük rol oynamaktadır. Gametogenez fetüste 20 haftadan sonra oluşmadığından, hastanın yaşı ilerledikçe, var olan folikül sayısı azalır. Bu sebeple, kemoterapi esnasında daha yaşlı hastalarda over yetmezliği riski daha fazladır. Prepubertal genç kızlar ise, primordial folikül rezervi fazla olduğundan, kemoterapinin sterilizasyon etkilerine daha dirençlidirler. Bu fenomen en iyi meme kanseri hastalarıyla açıklanabilir. 40 yaş üstü meme kanseri hastalarının %50'sinde over yetmezliği oluşurken, 35 yaş altı hastalarda bu oran %30'dur⁽⁵⁾. Son olarak, hastanın over yetmezliği riski değerlendirilirken ilaç dozu da göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yüksek riskli ilaçların yüksek dozlarda, overlerde daha kapsamlı hasara yol açacaktır. Genç kanser hastalarında bile, azalan over rezervi ve yükseken foliküler FSH seviyeleri, hızlı oosit atrezisine ve düşen oosit kalitesine işarettir. Bu nedenle, kemoterapi sonrası üreme oranları anlamlı seviyede düşer⁽⁶⁾.

Kemoterapi ajanlarının over fonksiyonu üzerindeki toksik etkilerine rağmen, kanser tedavisi sonrası gebeliklerde maternal morbidite oranını değiştirmedikleri görülmüştür. Gene de, belli ajanlar spesifik organlarda kalıcı tahribata yol açarak gebelikte komplikasyonlara sebep olabilirler. Bu nedenle, potansiyel yan etkiler ilaç bazında değerlendirilmelidir. Aritmi, dilate kardiyomiopati ve koroner arter vazospazmi gibi kardiyovasküler komplikasyonlar genelde antrasiklinlerin (danorubisin, doksorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantron) kullanımı sonrası oluşur. Bu ilaçları kullanmış gebe kalmak isteyen hastalarda, elektrokardiogram ve ekokardiogram ile kontrol önemlidir. Hatta bazı araştırmacılar, radyanükleotid anjiokardiyogram ve 24 saat Holter taraması bile istemektedir. Ventriküler fonksiyonda anlamlı azalma varsa, gebelik tavsiye edilmemelidir⁽⁷⁾. Genç kızlarda germ hücre tümörleri tedavisinde rutin olarak kullanılan bleomisin, pulmoner fibrozise yol açabilir. Gebe kadınlarda hipoksemi riski

olduğundan, pulmoner hastalıkla birleştiğinde, hem maternal hem fetal riskler (preklamsi, IUGR, düşük doğum kilosu) ortaya çıkabilir. Bu sebeple, bu ilacı kullanmış kadınlar, gebelik öncesi pulmoner fonksiyon testleri olmalı ve test sonuçları normal çıkmazsa gebelik döneminde yakın takibe alınmalıdırlar. Çocuklar ve genç yetişkinlerdeki jinekolojik malignitelerin tedavisinde en sık kullanılan paltinyumlar nefrotoksiktir. Bu ilaçların uygulanmasıyla ortaya çıkabilen renal komplikasyonlar akut olmakla beraber, az sayıda hastada kronik renal yetmezlik görülebilmektedir. Gebelik var olan renal durumları kötüleştirdiğinden, gebelik öncesi böbrek fonksiyon testleri (serum metabolik panel ve 24 saat idrar biriktirme gibi) uygulamak yerinde olur. Çünkü, böbrek hastalığı olan kadınların gebeliklerinde daha fazla komplikasyon (preklamsi, IUGR ve ölü doğum gibi) yaşadıkları bilinmektedir⁽⁸⁾. Kanser hastalarının gebe kalması için genelde yardımcı üreme teknikleri kullanıldığından, sezaryanla çoklu doğum oranları yüksektir⁽⁹⁾. Bu nedenle, hastalarda yakın maternal ve fetal takip önemlidir.

Radyasyon

Kemoterapiye kıyasla, radyasyonun sadece overler üzerinde değil, ayrıca rahim ve hipotalamik-pitüiter aks üzerinde de tahribatı büyüktür. Abdominal-pelvik ve total vücut irradasyonun, over folikülleri üzerinde doza bağlı etkisi vardır. ≤ 300 cGY radyasyonun ovaryan yetmezlik yapma oranı %11'iken, >300 cgy dozunda bu oran %50'ye çıkmaktadır. Bu amaçla ooferopeksi veya over transpozisyonu uygulanmalıdır. Ayrıca, tedavinin etkisi yaşa da bağlıdır. Ek olarak, tek doz radyoterapinin bölünmüş dozlara göre daha toksik olduğu görülmüştür. Rahim üzerinde radyasyonun etkisi üç boyutludur. Öncelikle, rahim vaskülasyonu bozularak gelecekteki sitotrofoblast invazyonu engellenebilir. Bu durum, fetal-plasenta kan akışını azaltarak, fetal büyüme sınırlamasına yol açar⁽¹⁰⁾. İkincil olarak, radyasyon miyometriyal fibroza yol açar. Azalan rahim elastisitesi ve hacmi preterm doğuma sebep olur. Son olarak, radyoterapi endometriuma zarar verebilir. Böylelikle, normal desidualizasyon olmaz ve plasenta tutunması zorlaşır. Bu sebeplerle, plasenta akreate ve perkreta da artış görülebilir^(10,11). Pelvik veya abdominal radyasyon almış gebeler yüksek risklidir ve gestasyon sürecinde yakından takip edilmelidir. Bu amaçla, plasentayı değerlendirmek için

ultrason ve/veya MRI, yeterli fetal büyümeyi gözlemek için seri ultrason takibi ve fetal sağlıktan emin olmak için antenatal testler uygulanabilir. Preterm doğum bu tip hastalarda sık görülse de, önceden tanı için güvenilir bir test halen bulunmamaktadır. Göğüs ve toraks radyasyonu perikardit, pankardit, kardiomyopati, valv hasarı gibi kardiyak komplikasyonlara yol açabilir^(12,13). Bu nedenle, gebelik öncesi elektrokardiogram ve ekokardiogram önemlidir. Herhangi bir anomali bulunursa, yoğun antepartum ve intrapartum değerlendirme gerekir.

Kanser tedavisi sonrası gebe kalmak isteyen hastaların başlıca tedirginlikleri çocuklarında oluşabilecek konjenital ve strüktürel anomalilerdir. Bu sebeple, kemoterapi sonrası ve radyasyon sonrası konjenital anomali insidansı birçok araştırmacı tarafından ele alınmıştır⁽¹⁴⁾. Artan risk bulunmamış olsa da^(15,16), hastaların tedirginlik yaşaması mantıklıdır çünkü kanser tedavisinde kullanılan birçok ajan, DNA, hücre bölünmesi ve hücre metabolizma gibi embriyo ve fetogenez için önemli süreçleri etkiler. Ayrıca, kanser hastalarının fetüslerinin cinsiyet oranı etrafıca araştırılmış ve genel ortalamayla bir fark bulunmamıştır. Bu durum, kanser tedavilerinin X bağlı mutasyonları arttırdığı savını çürütmektedir⁽¹⁷⁾. Son olarak, kalıtsal sendromlu kanserler (FAP, HNPCC, retinoblastom, Li-Fraumeni sendromu v.b.) hariç, kanser hastalarının çocuklarında malignite görülme riskinde artışa rastlanmamıştır⁽¹⁸⁾.

FERTİLİTE PREZERVASYON (FP) YAKLAŞIMLARI

Embriyo ve oosit kriyoprezervasyonu

Fertilite için gerekli organların korunmasında cerrahi modifikasyonlara yönelmenin yanı sıra, son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinde de gelişme kaydedilmiştir. Bu sayede, kanser tanısı konmuş kadınlarda tedavi sonrası fertil kalabilme umudu doğmuştur. En yüksek başarıya ulaşmış iki teknik başlıca embriyo ve oosit kriyoprezervasyonudur. Noyes ve arkadaşları, 50 kanser hastasında kanser tedavisi öncesi veya süresince oosit kriyoprezervasyonunu başarıyla uygulamışlardır⁽¹⁹⁾. Hem oosit hem embriyo kriyoprezervasyonu yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Embriyo kriyoprezervasyonu, in vitro fertilizasyonun (IVF) açılımı olarak 1984'te bu teknikle dünyaya gelen

ilk bebekten beri başarıyla uygulanmaktadır⁽²⁰⁾. Tekniğin başarısı ve etkinliği, başlangıç tarihinden beri 200,000'den fazla bebeğin bu yöntemle dünyaya gelmesiyle kanıtlanmıştır. Oosit kriyoprezervasyon tekniği ile ilk bebek ise 1986'da dünyaya gelmiştir⁽²¹⁾. Embriyo kriyoprezervasyonuna kıyasla oosit kriyoprezervasyonu aynı hızla yayılmamıştır. Buna en büyük etken, oositin kendine has kırılabilirliği ve stabil olmayışıdır. Bu durum, tekniğin uygulamasına limitlemiş ve gelişim hızını önceleri yavaşlatmıştır. 1998'de İtalya'daki gelişmeler ve oosit kriyoprezervasyonu ile seri halde raporlanan canlı doğumlar, tekniğin ilerlemesinde ivme sağlamıştır^(22,23). 90'lı yılların sonlarında yaşanan bu gelişmeler sayesinde, oosit kriyoprezervasyonu dalında hızlı mesafe kat edilmiştir. Günümüzde alınan sonuçlar, oosit kriyoprezervasyonu verilerinin IVF ile eş değer olduğu yönündedir⁽²⁴⁻²⁶⁾. Ek olarak, yakın zamanlı bir çalışmada oosit kriyoprezervasyonu ile doğan 900 bebek incelenmiş ve doğal yolla doğan bebeklere kıyasla kalıtsal anomali riski açısından hiçbir fark bulunmamıştır⁽²⁷⁾. Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) gibi birçok üreme tıbbi derneği dünyada halen oosit kriyoprezervasyonunu 'deneysel' bir yaklaşım olarak kabul etse de, kanser hastalarında FP için kullanımını desteklemektedirler⁽²⁸⁾. Hem oosit hem embriyo kriyoprezervasyonu kanser hastalarında eş değer oranda FP sağlasa da, partneri olmayan kadınlar için oosit kriyoprezervasyonu daha uygun bir çözümdür. Sperm gerektirmediğinden, oosit kriyoprezervasyonu hastaya reproduktif otonomi sağlar. Ek olarak, eğer hastada kanser tedavi olamazsa, oosit kriyoprezervasyonun hastaya getirdiği etik ve psikolojik yük donmuş embriyoya göre daha azdır.

Kanser tedavisi öncesi FP isteyen hastalarda oosit ve/veya embriyo kriyoprezervasyonu hızlıca gerçekleştirilebilir. Genelde gerekli süre yaklaşık 2-4 hafta arasındadır. Sürenin aralıklı verilmesinde sebep, hastanın mensturasyon döngüsünü (rahim var ise) göz önünde bulundurmadır. Hastanın doğum kontrol hapı kullanıyor olması over stimülasyonu için hiçbir engel oluşturmaz çünkü tedavi hap kullanılırken de başlanabilir. ABD'de Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırmacıları, son yıllarda yapılan bir çalışmada, meme kanseri hastalarında tedaviye başlama süresinde, FP tedavisi gören ve görmeyen kadınlar arasında hiçbir fark bulmamıştır⁽²⁹⁾. Noyes ve arkadaşları, ortalama FP tedavi süresini 12±0,3 gün olarak bulmuştur⁽³⁰⁾.

Reprodüktif yaştaki endometriyum kanserli hastalar, kriyoprezervasyon için özellikle uygundur. Endometriyum kanseri genelde polikistik over sendromu (PKO) ile ilintili olduğundan, bu tip hastalar over stimülasyonuna güçlü cevap vererek yüksek sayıda oosit üretebilirler. Kanser hastalığı üzerinde over hiperstimülasyonun etkileri tam olarak bilinmese de, kanser hastaları fertilité tedavisini genelde komplikasyonsuz tamamlamaktadırlar. Ek olarak, kanser tedavisi başarıyla sonuçlanmış hastalarda, spontan konsepsiyon, ovulasyon indüksiyonu \pm rahimiçi inseminasyon veya IVF (taze veya donmuş gamet veya embriyo kullanarak) seçenekleri mevcuttur. Radikal histerektomi \pm over transpozisyonunun mümkün olduğu servikal kanserde, histerektominin over fonksiyonuna zararı olabileceğinden⁽³⁰⁾, oosit toplama cerrahi yaklaşımdan önce olmalıdır. Çünkü, transpozisyon sonrası over toplama daha güç olacaktır.

Overi korumak için gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist kullanımı

Bazı uzmanlar tarafından, overleri kemoterapinin gonadotoksik etkilerinden korumak için GnRH agonist kullanımı önerilmektedir⁽³¹⁻³⁴⁾. Genelde, kemoterapi tedavisi başlamadan 1 ay önce, GnRH agonist değişken dozlarda (3,75mg/ay-11,25mg/3ay) uygulanmaktadır. 3,75mg/ay dozu, ilaç intoleransı olursa veya FP sağlanırsa hemen bırakılabileceğinden daha uygun olabilir. 3 ayda bir kullanılan yüksek dozların etkilerinin azalması bazen 4 ayı bulabildiğinden, çabuk over stimülasyonunu mümkün kılmamaktadır.

Bu tedavinin overi nasıl koruduğuna dair birçok teori olmakla beraber en fazla kabul görmüşü Blumenfeld'e aittir⁽³²⁾. Blumenfeld'in teorisine göre, gonadotoksik kemoterapi over folliküllerini yok ederek FSH'ı yükseltir. Yükselen FSH primer foliküllerin seçilmesine yol açar. Bu foliküller hücre siklusuna tekrar girerler ve kemoterapi ile yok edilirler. GnRH agonistleri endojen FSH/ pituitier salgılanmasını baskırlar. Bu sayede, gonadotoksik tedavisi sonrası hızlanan oosit atrezisini yavaşlatırlar. Ne yazık ki, agonist kullanılan ve kullanılmayan kanser tedavisi sonrası gebelik oranlarını ölçen geniş kapsamlı, randomize ve kontrol gruplu çalışmalar halen yoktur. Var olan araştırma bulguları (Hodgkin hastaları), geçmişe yönelik ve kontrol grupları tutarsız olduğundan (örnek: değişik kemoterapik ajanlar kullanılmış değişik evrede hasta grupları), zayıf sonuçlar sunmaktadır⁽³⁵⁾.

Huser ve arkadaşları, spesifik kemoterapi ajanları ile GnRH agonist kullanımı sonucunda overin korunduğu sonucuna varmış olsa da, agresif kemoterapi (BEACOPP) sonrası prematür over yetmezliğinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır⁽³³⁾. Yakın zamanda yapılan randomize bir çalışmada, erken evre meme kanseri hastalarında menstürasyon ve ovulasyonun tedavi sonrası geri dönüş oranları ile \pm GnRH agonist kullanımı karşılaştırılmıştır⁽³⁴⁾. Bu çalışma sonuçlarına göre, GnRH agonist kullanımı menstürasyonun ve ovulasyonun geri dönüş oranını arttırmıştır. Yakın zamanlı bir diğer çalışmada Oktay ve arkadaşları, 74 meme kanserli hastada GnRH agonist ile birlikte FSH kullanımını araştırmış ve sonuçta daha fazla sayıda olgun oosit ve embriyo elde etmişlerdir⁽³⁶⁾. Gene de FP amaçlı GnRH agonist kullanımı tavsiye etmeden önce, hastanın yaşı, over rezervi, onkolojik tedavi protokolü ve sosyal durumu (partneri olup olmaması) göz önünde bulundurulmalıdır. Bu FP yöntemi, sağlıklı over rezervine sahip genç kızlar için daha uygun olabilir. GnRH agonistinin FP amaçlı kanser tedavilerinde rutin kullanımı için halen kapsamlı çalışmalarla faydalarının kesin kanıtlanmasına ihtiyaç vardır.

OVER VE UTERUS TRANSPLANTASYONU

20. yüzyılın başlarından itibaren over transplantasyonu uygulanmaya başlanmış ve son yıllarda prematür ovayan yetmezliği olan 50 vakaya uygulanmıştır⁽³⁷⁾. Bu hastaların 1/3'ünde gebelik oluşmuştur. Bu yöntem kanserli kadınlarda da uygulanabilmektedir. Genç yaşlardaki kadınlarda folikül sayıları fazla olduğu için, daha iyi sonuç alınmaktadır.

Uterus nakli ile ilgili yakın zamana kadar farklı hayvan türlerinde başarılı sonuç alınırken insanda alınamamıştı. 8 Ağustos 2011'de Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Doç. Dr. Ömer Özkan ve ekibi tarafından kadavradan ilk uterus nakli gerçekleşmiş ve adet görmeye başlayan hastaya yakın zamanda donmuş embriyo transferi planlanmaktadır.

SONUÇ

Hastalıkların tanı ve tedavisi tıpta devamlı gelişime açık dinamik bir süreçtir. Jinekolojik onkolojide, kanser hastalıklarının etkin tedavisinin yan etkisi, kadının gebe kalma yetisini kaybetmesi olabilmektedir. Daha önceki yıllarda tedavi edilemeyen malignitelerle günümüzde artık başarıyla savaşılrken, sağkalım oranı da artmaktadır. Bu sebeple, kanser hastalığını yenmiş kadın hasta sayısında görülen artış, sonrasında yaşadıkları fertilitate kaybını hayat kalitelerini etkileyen önemli bir faktör haline getirmiştir. Onkofertilite bilim dalında çalışmalar, kanser hastalarının tedavi sonrası reproduktif fonksiyonlarına kavuşmaları ve en temel arzuları olan ebeveyn olma isteklerine cevap bulabilme adına, hızla ilerlemelidir.

KAYNAKLAR

- SEER Cancer Statistics. (<http://seer.cancer.gov>); February 3 2010.
- Carter J, Sonoda Y, Abu-Rustum N. Reproductive concerns of women treated with radical trachelectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 13- 6.
- Eskander RN, Randall LM, Berman ML, Tewari KS, Disaia PJ, Bristow RE. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(2): 103- 10.
- Morris SN, Ryley D. Fertility preservation: nonsurgical and surgical options. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(2): 147- 54.
- Goodwin P, Ennis M, Pritchard K, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2365- 9.
- Knopman JM, Papadopoulos E, Grifo J, Fino ME, Noyes N. Surviving childhood and reproductive age malignancy: effects of treatment on fertility, gametes and future parenthood. *Lancet Oncol* 2010; 11: 490- 8.
- Elkayam U, Tummala P, Rao K, Akhter M, Karaalp I, Wani O, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomy- opathies. *N Engl J Med* 2001; 344: 1567- 71.
- Fischer MJ, Leherz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 415- 23.
- Fossa S, Magelssen H, Melve K, Jacobsen A, Langmark F, Skjoerven R. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 77- 82.
- Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer* 1989; 43: 399- 402.
- 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- 6.
- Hancock S, Tucker M, Hoppe R. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949- 55.
- Aleman B, van den Belt-Dusebout A, De Bruin M, van 't Veer M, Baaijens M, de Boer J, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878- 86.
- Schover LR. Rates of postcancer parenthood. *J Clin Oncol* 2009; 27: 321- 2.
- Byrne J, Rasmussen S, Steinhorn S, Connelly R, Myers M, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 45- 52.
- Li F, Fine W, Jaffe N, Holmes G, Holmes F. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1193- 7.
- Winther J, Boice J, Thomsen B, Schull W, Stovall M, Olsen J. Sex ratio among offspring of childhood cancer survivors treated with radiotherapy. *Br J Cancer* 2003; 88: 382- 7.
- Byrne L, Boice J, Tawn E, Winther J, Donaldson S, Green D, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys* 2003; 85: 65- 80.
- Noyes N, Labella P, Grifo J, Knopman JM. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 495- 9.
- Zeilmaker G, Alberda A, van Gent I, Rijkmans C, Drogendijk A. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril* 1984; 42: 293- 6.
- Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 19: 884- 6.
- Borini A, Bararo M, Bonu M. Pregnancies after oocyte freezing and thawing, preliminary data. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl 1): 124- 5.
- Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R. Birth of six healthy children after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Hum Reprod* 1998; 13(1): 124.
- 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.

26. Nagy ZP, Chang CC, Shapiro DB, Bernal DP, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Toledo AA, Kort HI. Clinical evaluation of the efficiency of an oocyte donation program using egg cryobanking. *Fertil Steril* 2009; 92: 520- 6.
27. Noyes N, Knopman J, Labella P, McCaffrey C, Clark-Williams M, Grifo J. Oocyte cryopreservation outcomes including pre-cryopreservation and post-thaw meiotic spindle evaluation following slow cooling and vitrification of human oocytes. *Fertil Steril* 2010; 94: 2078- 82.
28. Noyes N, Porcu E, Borini A. With more than 900 babies born, live birth outcomes following oocyte cryopreservation do not appear different from those occurring after conventional IVF. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 769- 76.
29. ASRM Practice Committee. ASRM Practice Committee response to Rybak and Lieman: elective self-donation of oocytes. *Fertil Steril* 2009; 92: 1513- 4.
30. Baynosa J, Westphal L, Madrigano A, Wapnir I. Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 603- 7.
31. Nahas E, Pontes A, Nahas-Neto J, Borges V, Dias R, Traiman P. Effect of total abdominal hysterectomy on ovarian blood supply in women of reproductive age. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 169- 74.
32. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe J, Dann E. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008; 89: 166- 73.
33. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod* 2008; 14: 543- 52.
34. Huser M, Crha I, Ventruba P, Hudecek R, Zakova J, Smardova L, Dral Z, Jarkovsky J. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod* 2008; 23: 863- 8.
35. Badawy A, Elnashar A, El-Sshry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: a prospective study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694- 7.
36. Kiserud C, Fossa A, Holte H, Fossa S. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br J Cancer* 2007; 96: 1442- 9.
37. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(6): 783- 8.
38. Gosden RG. Ovary and uterus transplantation. *Reproduction*. 2008; 136(6): 671- 80.