

# Kanser Tedavilerinin Over Fonksiyonlarına Etkisi ve Fertilite Koruyucu Yaklaşımlar

Jale METİNDİR<sup>1</sup>, Ceyhun BOZKURT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Gynecology Clinic, Ankara Oncology Hospital, Ankara, Turkey*

<sup>2</sup>*Department of Pediatric Oncology, Dr. Sami Ulus Child Health and Diseases Center, Ankara, Turkey*

Received 23 December 2004; received in revised form 19 January 2005; accepted 21 January 2005

## Abstract

### Impact of Cancer Therapy on the Ovarian Function and Fertility Preserving Management

Cancer therapy includes surgery, chemotherapy and irradiation. Depending on the diagnosis, the location of the neoplasm and the age of the patient, these treatment modalities may be given alone or in combination. Surgery for several cancers has become less aggressive in order to preserve quality of life. Cancer treatment has improved the rate of survival associated with several neoplasms and cancer survivors are interested in preserving fertility potential. Therefore conservative surgical management is discussed for gynecologic cancers. All forms of cancer therapy can affect the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. High dose chemotherapy and radiotherapy have increased the long-term survival of young patients with cancer; nevertheless, the toxic effects on ovarian function causing amenorrhoea, premature menopause and infertility, are still severe. Sex hormone production in the female is dependent on the presence of germ cells. The sensitivity of both the hypothalamic-pituitary axis and the gonads is highly age dependent. According to current knowledge the hypothalamic-pituitary axis is not affected by conventional doses of chemotherapy. Radiotherapy has by far the most damaging effect on the reproductive axis, having serious adverse effects on both the hypothalamic-pituitary area as well as on the gonads themselves. The harmful effect of irradiation depends on the total dose of irradiation, the radiation fields, as well as the number and size of fractions given. Despite the effects of cancer treatments on fertility, new developments in artificial reproductive technologies may also allow many women to have children in the future.

**Keywords:** gynecologic neoplasm, chemotherapy, radiotherapy, fertility, ovarian function

## Özet

Kanser tedavi modaliteleri cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapiyi içermektedir. Hastalık teşhis edildiğinde hastanın yaşına, neoplazmın yerine ve türüne göre bu tedavi modaliteleri tek başına veya beraber uygulanabilir. Pek çok kanserin cerrahi tedavisinde yaşam kalitesini koruyucu, daha az agresif tedaviler tercih edilmektedir. Genç yaştaki kanser hastaları tedavilerinde yaşam süreleri kadar fertilitelerinin korunmasıyla da ilgilenir. Bu nedenle özellikle genital kanserlerde fertilite koruyucu cerrahi tedaviler tartışılmaya başlanmıştır. Kanser tedavilerinin tüm formları hipotalamik-hipofizer-gonadal aksı etkileyebilir. Özellikle yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi kanserli genç hastaların sağkalımını uzatır, ancak over fonksiyonunu etkileyerek amenore, prematür menopoz ve infertiliteye yol açabilir. Kadında seks hormon yapımı germ hücrelerinin varlığına bağlıdır. Hipotalamik-hipofiz gonad duyarlılığı yaşa bağlıdır. Kemoterapötik ajanın tipine ve total dozuna bağlı olarak gonadal hasar değişir. Son bilgilere göre konvansiyonel doz kemoterapi hipotalamik-hipofizer aksı etkilemez. Gonadlar üzerine olduğu kadar hipotalamik-hipofizer bölgeye olan radyoterapi de fertiliteye ciddi olarak zarar verir. Radyasyonun zararlı etkisi total dozuna, radyasyon alanına, verilen fraksiyonun büyüklüğüne ve sayısına bağlıdır. Kanser tedavilerinin fertilite üzerine etkileri bilinmesine rağmen yardımcı üreme teknolojilerindeki yeni gelişmeler gelecekte pek çok kanserli kadının çocuk sahibi olmasını sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** jinekolojik neoplazi, kemoterapi, radyoterapi, fertilite, ovaryen fonksiyon

**Corresponding Author:** Dr. Jale Metindir  
Mithatpaşa CaddesiNo:48/12 06420 Kızılay, Ankara, Türkiye  
Phone : +90 312 431 95 85  
Fax : +90 312 432 25 52  
E-mail : jmetindir@ttnet.net.tr

## Giriş

Çocuk ve genç erişkin kanserleri gelecekteki fertilitate fonksiyonları bakımından çok önemlidir. Bu hastaların tedavisinde uzun süreli sağkalım beklenir. Son 30 yıldır çocukluk kanserlerinin prognozu dramatik olarak düzeldi ve tüm hastaların %70'inden fazlasında kür ve uzun süreli sağkalım sağlandı (1).

Hastanın kaliteli yaşamını sürdürmesi açısından kanserli hastanın cerrahi girişiminin genişliğine karar vermek çok önemlidir. Özellikle son yıllarda organ fonksiyonu ve fertilitateyi korumak önem kazanmıştır. Kanser hastaları tedavide yaşam sürelerinin düzelmesi kadar fertilitatelerinin korunmasıyla da ilgilenmektedir. Bugün serviks kanserinde uygulanan radikal trakelektomi, erken endometriyum kanserinde hormonal tedavi, erken evre epitelyal over kanserlerinde konservatif cerrahi girişimler ve yardımcı üreme teknolojileri ile kanser tedavisinden sonra over fonksiyonları korunmaktadır.

Overin germinatif epiteli özellikle antiproliferatif tedavinin hedef organıdır. Kadınlar doğumda sınırlı sayıda germ hücresine sahiptir. Pubertede overde 200 000 follükül vardır. Yaşla beraber azalarak menopoza 400'e ulaşır. Kemoterapi ve radyoterapi germ hücrelerini ve primordiyal follüküllerin azalmasını hızlandırır ve erken menopoza neden olur. Kemoterapi ve radyoterapinin en yaygın toksik etkisi prematür menopozdur (2).

Over hasarı ve over yetmezliği kemoterapinin en önemli ve yaygın uzun süreli etkisidir. Kemoterapiden sonra amenore gelişimi %40-60 arasındadır (2). Antitümöral tedaviden sonra normal menstrüel siklusa dönen hastalar da azalan follüküller rezerv nedeniyle erken menopaza girer. Kemoterapinin bu yan etkisi hastalar için ciddi bir sorundur. Çünkü hastalar gençtir ve normal fertil bir yaşam ister.

Kemoterapi over follüküllerini azaltmakla kalmaz aynı zamanda gelişim ve matürasyonlarına da zarar verir. Himelstein-Braw ve arkadaşları (3) lösemi nedeniyle kemoterapi alan hastaların otopsi çalışmalarında primer follüküllerden çok sekonder follüküllerde belirgin olarak azalma saptamışlardır.

Follüküller siklusun proliferatif fazında daha duyarlıdır. Düşük doz radyoterapi çoğu follükülün korunmasına ve oluşan hasarın geri dönmesine olanak sağlar.

## Cerrahi

Kanser tedavisinde istenen sonuç hastanın hastalıktan kurtulmasını sağlamaktır. Ancak kanser tedavilerinin uzun süreli etkileri majör psikolojik sorunlara yol açar. Zira fertilitate ve seksüel fonksiyon bozuklukları, kozmetik olarak görüntünün kabul edilmezliği, organ fonksiyonlarında ortaya çıkan kayıplar nedeniyle yaşam kalitesini kalıcı olarak bozar.

Son yıllarda bazı kanserlerde radikal cerrahi yaklaşımlardan kombine kanser tedavileri ile daha minimize cerrahi yaklaşımlara geçilmiştir.

Bu bölümde jinekolojik kanserlerde fertilitate koruyucu konservatif cerrahi yaklaşımlardan bahsedilecektir.

### a. Serviks Kanseri

Serviks kanserinin %10-15'i çocuk doğurma yaşında saptanmaktadır (4). Batıda kadınlar genellikle çocuk doğurmayı 30'lu yaşlara bırakır. Bu nedenle genellikle kanser tespit edildiğinde hastalar henüz çocuk sahibi değildir. Bu durum pek çok kadında uterus kaybının ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmasına sebep olur. Kadınların suni dölleme, embriyonun dondurularak saklanması, taşıyıcı anne gibi seçenekleri bulunabilmesine karşın bu tekniklerin uygulanmasında teknik ve etik problemlerle karşılaşılabilir (5).

Erken evre serviks kanserinde radikal trakelektomi uterus gövdesini koruyarak fertilitate fonksiyonunun devamlılığını sağlayan yeni bir tedavi seçeneği olmuştur. Bu operasyon ilk olarak Dargent tarafından tariflenmiştir (6). İşlem laparoskopik pelvik lenfadenektomi ile başlar. Nodlar frozena gönderilir. Eğer negatif ise trakelektomi yapılır. Endoservikal sınırın analizi için spesmen de frozena yollanır. Beş ile 8 mm'lik sınır yeterlidir. Eğer bu sınır sağlanamamışsa daha fazla endoserviks çıkarılır veya komplet radikal vaginal histerektomiye gidilir. Total 130 vakalık değişik serilerde (6-9) lezyonların çoğu skuamöz, evre IB1 veya daha az, vasküler alan invazyonu olmayan ve 2 cm'nin altındaki tümörlerdir. Sadece Dargent, evre IIB vakalara bu işlemi yapmıştır. Onun hastalarında da ekstrauterin yayılım riski çok yüksektir (6). Dargent'in grubu dışındaki serilerde operasyon süresi standart radikal histerektomiden daha uzun, fakat kan kaybı, transfüzyon hızı ve hastanede kalış süresi daha kısadır. Komplikasyon laparoskopik lenfadenektomide vasküler, trakelektomide iatrojenik sistotomi şeklindedir.

Bu hastalarda rekürrens hızı %3.1 (4/130) bulunmuştur. Bu oran radikal histerektomi sonrası bildirilenden fazla değildir (6-9).

Trakelektomi için seçilen hastaların çoğu erken kanserler olmasına rağmen %2-5 pozitif noda rastlanmaktadır. Dargent trakelektomi ile kombine olarak, intraservikal Patent blue enjeksiyonu ile sentinel nodun laparoskopik ayrımı sayesinde gelecekte pelvik lenfadenektominin sınırlandıracağı yaklaşımlar öne sürmüştür (10).

Radikal trakelektomi yapılan 36 kadında 49 gebelik ve 26 canlı doğum bildirilmiştir. Bu kadınların çoğu doğal yolla gebe kalmıştır (6,8). Bu vakalar arasında erken doğum eylemlerinin sıklığı, yetersiz mukus plağı nedeniyle oluşan subklinik koryoamniyonite bağlanmış, Dargent gebeliğin 14. haftasında hastalara Saling girişimi uygulamaya başlamıştır. Bu girişimde genel anestezi altında vaginal mukozaya ile eksternal os kapatılmış, böylece asendan enfeksiyon önlenmiştir. Sezaryan sırasında dijital perforasyon ile serviks restore edilmiştir. Bu girişimden sonra erken doğum eylemi görülmemiştir.

Serviks kanserinde erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ile hastalar çok erken dönemde teşhis edilebildiği için (9) radikal trakelektomi gelecekte fertilitatesini korumak isteyen hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olacaktır.

### b. Endometriyum Kanseri

Endometriyum kanseri tipik olarak postmenopozal kadınlarda görülen bir kanserdir. Standart tedavi total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve gerektiğinde lenf nod diseksiyonudur. Endometriyal kanserlerin %3-5'i 45 yaşın altındaki kadınlarda görülmektedir (11,12). Çok nadir olarak 25 yaşın altında görülür (13,14). Genç hastalarda endometriyum kanseri genellikle hastaların infertilite problemlerinin araştırılması sırasında ortaya çıkar. Bu hastalar kronik anovülasyonlu, düzensiz âdetleri olan, obez, polikistik overli hastalardır (12,14).

Literatürde iyi differansiye adenokarsinomlu, fertilitésinin korunmasını isteyen seçilmiş genç hastalara progesterin tedavisi kullanılabileceğine dair görüşler vardır (15).

Literatürdeki genç endometriyal kanserli hastaların büyük çoğunluğu iyi differansiye, myometriyal invazyonu olmayan veya minimal olan prognozu çok iyi adenokarsinomlu hastalardır. Gynecologic Oncology Grubu'nun verilerine göre erken kanserlerdeki kür oranı %95'ten fazladır (16). Bu değer, cerrahi sonrası evrelenen hastalar için verilmiştir.

Fertilite koruyucu yaklaşımda adenokarsinomatöz olayın gerilemesi için yüksek doz progesteron kullanılır. Megesterol asetat (Megace) 40-160 mg/gün ABD'de en sık kullanılan ilaçtır. Tedavi süresi, dozu ve en iyi progestasyonel ajan konusunda bir konsensus yoktur (17,18). Bazı yazarlar progesteron verilmesini takiben tamoksifen kullanımının progesteron reseptörleri üzerine down-regülasyon yaparak progesteron reseptörlerini artıracakları üzerinde durmuşlardır (19).

En iyi komplet gerileme 3-6 ay içinde görülür. Her 3-6 ayda bir dilatasyon-küretaj ile tedaviye cevap monitörize edilmektedir. Monitörizasyona sonografi ilave edilebilir.

Randall'ın (17) serisinde 33 iyi differansiye 40 yaşın altındaki adenokarsinomlu hastadan 13'ü progesteron ile tedavi edilmiş, 9 (%75) hastada tedavinin ortalama 9 ayında komplet gerileme olmuştur. Daha geniş serilerde progesterona cevap %60-75 olarak bulunmuştur (17,20).

Progesteronla tedavi olan hastalar arasında 20 gebelik oluşmuş hastaların çoğunun hastaliksız olarak yaşadığı bildirilmiştir (18-23). Bu hastalardan bazıları infertilite problemleri nedeniyle ovülasyon indüksiyonu ve IVF yöntemi ile gebe kalmıştır (20-24). Yüksek doz gonadotropinlerin kullanımının riski bilinmemektedir. Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların kanser riskini artırdığına yönelik kanıt yoktur.

Gebeliğin endometriyal kansere karşı koruyuculuğunun bilinmesine karşın 1927'den beri 24 gebelikte beraber endometriyal kanser bildirilmiştir (24). Bu vakalar spontan veya isteğe bağlı küretaj sırasında saptanmıştır.

Progesteronla konservatif tedavi yaklaşımları risksiz değildir. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında (20) progesterinle tedavi edilen üç hastada daha sonra rekürrens ve metastatik hastalık ge-

lişmiştir. Seriler düşük sayıda hasta grubunu içerdiği ve takipler kısa olduğu için doğru rekürrens hızı hesabı zordur. Çalışmalar grade 2 ve 3 endometriyal adenokarsinomlarda progesteronların daha az etkili olabileceğini göstermiştir (25).

Genç hasta grubunda görülen endometriyal kanserlerde over metastazı veya eşzamanlı over kanseri yüksek oranda (%16-29) görülmektedir (11,17,26). Polikistik over hikâyesi olan hastalarda over kanseri riskinin 2,5 kat arttığını gösteren bir çalışma mevcuttur (27). Bu nedenle progesteron ile konservatif tedavi edilen hastaların over kanseri yönünden sonografi, kompüterize tomografi veya MR ile takibi gereklidir. Histerektomiye alınan hastaların operasyon sırasında adneksleri normal de görünse çıkarılması önerilmektedir (28).

Progesteron ile tedavi sırasında hastalık progresyon hızının saptanması zor olmakla beraber Kim ve arkadaşları bu oranı %5 olarak vermişlerdir (20). Ancak konservatif tedavinin güvenilirliğinin daha kesin bildirilmesi için daha fazla veriye ve uzun süreli takiplere ihtiyaç vardır. Ailenin tamamlanmasından sonra histerektomi yapılması tartışmalıdır. Ancak progesteronları kestikten sonra neoplazi ve rekürren hiperplazi riski vardır (13,17,20,23). Risk çok yüksek değildir ve progesteronla geri çevrilebilir (17). Muechler'in raporladığı bir vakada ovülasyon indüksiyonunu takiben gebe kalan ve doğumdan 8 ay sonra histerektomi yapılan bir kadında persisten adenomatöz hiperplazi saptanmıştır (23).

Çocuk sahibi olmaya hazır olmayan ve konservatif tedavi uygulanan hastalarda rekürren kanserin önlenmesi için belirlenmiş bir yaklaşım yoktur. Bazı yazarlar siklik progesteron veya devamlı kontraseptif ajanlar önermektedirler (20).

### c. Over Kanseri

Teşhis edildiği zaman 40 yaş altında over kanseri hastalar %3-17 oranındadır. Tüm evre 1 epitelyal over kanserlerinin %7-8'i 35 yaşın altındadır (29-31).

Evre IA-B grade 1 ve 2 kanser hastaları fertilitelerinin korunmasını isterlerse uygun cerrahi evreleme yapılarak –ki bu vakalarda %30 ileri hastalık bulunur– over koruyucu cerrahi yapılabilir (29-31). Her iki over tutulu ise ve hasta uterusunun korunmasını isterse bırakılabilir. Konservatif cerrahinin riski karşı overde mikroinvazif karsinom olmasıdır. Bu risk %5-7'dir.

İleri evre hastalıkta konservatif cerrahi tartışmalıdır (30). Agresif tedaviye rağmen hastaların prognozu kötüdür. Ayrıca tek over bırakılsa bile verilen kemoterapilerle prematür over yetmezliği gelişeceği için hastaların gebelik şansları düşüktür. Bu hastalara ovülasyon indüksiyonu ilaçlarının kullanımını da tartışmalıdır. Zira infertilite ilaçları ve over kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Oosit ve embriyo transferi denenebilir. Ancak etik ve teknik sorunlar fazladır.

Son dönemlerde "borderline", germ hücreli ve epitelyal over kanserlerinde laparoskopik cerrahi yaklaşım gündeme gelmiştir. Bu hastalarda yapışıklık azalacağından fertilité hızı yüksek olabilir.

#### d. "Borderline" Tümörler

"Borderline" tümörler genellikle genç hastalarda görülür, rekürrens veya persistans hızları %4.6'dır. Tek taraflı salpingoofektomi yeterli tedavidir. Cerrahi evreleme çok iyi yapılmalıdır. Nadiren kemoterapi gerekebilir (32). Komplet oofektomi yerine ovariyen kistektomi ile ilgili sonuçlar rekürrens hızı yönünden benzerdir (%12-15) (33-35).

#### Yardımcı Üreme Teknolojileri

Kemoterapi sonrası over fonksiyonları düzelen hastalar spontan gebe kalamazlarsa ovülasyon indüksiyonu veya IVF denenebilir. Follikül stimüle edici hormonu (FSH) yüksek hastalar için sonuçlar çok iyi değildir. Bu nedenle kanser tedavisi öncesi oosit veya embriyoların dondurularak saklanması gündeme gelmiştir (36).

Bir diğer yöntem laparoskopik over kortikal dokusunun toplanmasıdır. Bu sayede primordiyal over follikülleri elde edilir ve dondurularak saklanır. Bu yöntemin pek çok avantajı vardır. Kanser tedavisinin gecikmeden yapılmasını sağlar, oosit ve embriyo saklanması için gerekli ovariyen hiperstimülasyona gerek kalmaz ki bu meme kanserli hastalarda kontrendike olabilir. Ovariyen hiperstimülasyon yapılamayacak prepubertal kızlar için de avantaj sağlar (37).

Yeni yaklaşımların uygulanmasıyla ilgili riskler, endikasyonları, etkileri ve güvenlikleri konusunda pek çok etik sorun çözümlenmelidir.

#### Kemoterapi

Son otuz yıldır çocukluk çağı malignitelerinde önemli ölçüde sağkalım oranları elde edilmiştir. Bu, daha uzun süre yaşayan ve ergenliğe ulaşan hastalarda, verilen tedavilerin ileri dönem yan etkileri sorununu ortaya çıkarmıştır (38,39). Hormonal bozukluklar uzun dönem yan etkilerden biridir. Bu bozukluklar tümörlerin lokalizasyonu ve basılarına bağlı gelişen tekli ya da çoklu hormonal yetmezliğe bağlı olabileceği gibi cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi tedavi uygulamalarından sonra da gelişebilmektedir. Ayrıca beslenme bozuklukları, psikososyal disfonksiyonlar ve hastalığın gelişim süreci kanser tedavisinin endokrin sistem üstüne olan olumsuz etkisini artırmaktadır (39).

Endokrin sorunlardan biri gonadal disfonksiyonlardır (38). Uzun süre yaşayan kanser hastalarında pubertal gelişim, yıllık olarak çekilen el-bilek grafileri ile iskelet yaşını belirleyerek takip edilebileceği gibi, erken seksüel gelişim (kızlarda 8 yaşından önce göğüs gelişimi, erkeklerde 9 yaşından önce testiküler büyüme olması) ya da seksüel gelişimde gecikme (kızlarda 13 yaşında, erkeklerde 14 yaşından itibaren puberte belirtilerinin olmaması) gibi patolojik bulgular belirlenerek uygun hormonal testlerle de takip edilebilir (39).

Kemoterapinin over dokusu üzerine etkileri kullanılan ajana, dozuna ve hastanın yaşına bağlıdır. Yüksek doz alkilleyici ajanlar (busulfan, klorambusil, sisplatin, siklofosfamid, klormethin, melfalan, nitrozüre, prokarbazin), antimetabolitler (Sitozin arabinozid), Vinblastin gonadal hasar riski en yüksek ajanlardır. Yapılan bir çalışmada siklofosfamid içeren

kemoterapi kullanımı sırasında 20 yaş altında prematür ovariyen yetmezlik %13 saptanırken, 20-30 yaşlarda %50, 30 yaş üzerinde %100 bulunmuştur (40).

Alkilleyici ajanların gonadal disfonksiyon yapıcı etkilerinin diğer kemoterapötiklerden farklı olmadığını bildiren yayınlar da vardır. Matsumoto ve arkadaşlarının çalışmalarında, 10 yaşından önce kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmış hastaların çoğunda yükselmiş FSH ile birlikte menarşın olduğu, 10 yaşından sonra KİT yapılan hastaların hiçbirisinde menarş gözlenmediği tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada hastaların KİT hazırlayıcı rejimlerine siklofosfamid gibi alkilleyici ajanları eklemenin gonadal disfonksiyonu artırmadığı belirtilmiştir (5). Germ hücreli tümörler ile ilgili bir çalışmada alkilleyici ajan ya da platinium içerikli ilaç kullanılan protokollerin her ikisinde de fertilitte yönünde bir farklılık gözlenmemiştir (41).

Çocukluk çağı kemoterapilerinin gonadotoksik etkisi ile ilgili bir çalışmada küçük antral foliküllerden salınan inhibin-B düzeyindeki değişikliğin gonadal disfonksiyonun göstergesi olduğu ve Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) düzeyleri ile birlikte gonadal disfonksiyonu göstermede kullanılabileceği bildirilmiştir (42).

Kemoterapi ve radyoterapinin fertilitte üzerine olumsuz etkileri sadece overlere ait yapısal veya hormonal bozukluklarla kalmaz, implantasyonun gerçekleştiği endometrial yapı ve fonksiyonlarda da bozukluk yapar.

Endokrin incelemeler adolesan kız çocuklarında kemoterapi, radyoterapi kombine tedavisinden sonra primer ovariyen yetmezliğin nadir olduğunu göstermiştir. Regüler menstrüel siklusları olan kızlarda tedavi sonrası gelişen anovülasyon veya yetersiz luteal faz malign hastalığın yarattığı stres, anksiyete ve emosyonel değişikliklere bağlı hipotalamik etkiye bağlı olabilmektedir (43).

Menarştan önce tedavi olan kız çocuklarında kemoterapi sırasında menstrüasyon genellikle başlamaz, ancak hemen tümünde tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra menarş başlar (44). Menarştan sonra tedavi edilen kızların çoğunda amenore gelişirken düşük doz tedavi rejimleri alanlarda irrregüler sikluslar oluşur.

Seksen altı kız üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, 75 (%86) kız çocukta tedavi sonrası normal menstrüel fonksiyon, 40'ında gebelik, bu gebeliklerin 31'inde normal doğum, 3'ünde düşük, 4'ünde isteye bağlı küretaj, 2'sinde sürmekte olan gebelik saptanmıştır. Ovariyen yetmezlikli 11 kızdan 8'ine ooforoeksi yapılmıştır (45).

Malign olmayan inflamatuvar hastalıklarda alkilleyici ajan kullanımı sonrası gonadal fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada siklofosfamid kullanan hastaların yaklaşık %22'sinde amenore tarzında ovariyen yetmezlik bulgusu ortaya çıkmıştır (46). Papadakis ve arkadaşları çocukluk çağı Hodgkin lenfoma tanısı ile alkilleyici ajanları içeren kemoterapi alan 29 kız hastada yaptıkları çalışmada ortalama %17 hastada tedaviden hemen sonra Luteinizan Hor-

mon (LH)-FSH yüksekliği tarzında ovarian disfonksiyon tespit etmişlerdir. Fakat çoğu hastada daha sonra bu değerlerin normale döndüğü gözlenerek tedavi sonrası hormon düzeylerinin bu hastaların ileri dönemdeki fertiliteleri hakkında bir fikir veremeyeceği ve hastaların takip edilmeleri gerektiği sonucuna ulaşmışlardır (47).

Prepubertal ya da pubertal dönemde kanser tedavisi gören hastaların önemli bir kısmında gonadal fonksiyonların spontan düzeldiği gözlenmiştir. Bu yönde yapılan bir çalışmada tedaviden ortalama 4-7 yıl sonra kız hastaların %50'sinde gonadal fonksiyonların düzeldiği tespit edilmiştir. Gonadal fonksiyon bozukluğu devam eden hastalara hormon tedavisi önerilmiştir (48).

Maneschi (49) ve arkadaşları neoadjuvant kemoterapi ile tedavi edilen lokal ileri servikal kanserli 10 fertil kadını araştırdı. Hastalara 21 gün aralarla yüksek doz sisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> 1.-4. günler) ve bleomycin (15 mg/m<sup>2</sup> 1. ve 8. günler) verildi. Kemoterapinin ilk küründen sonra 5 kadında hipergonadotropik amenore gelişti. Menstrüasyonları devam eden 5 kadından 2'sinde ovülasyon siklus, üçünde folliküler faz patterni saptandı. İkinci kemoterapiden sonra bir hastada daha amenore oluştu. Endokrin incelemelerinde iki hastada hipergonadotropik amenore saptandı. Hipergonadotropik dört hastada 7-9 hafta sonra hormon düzeyleri folliküler seviyeye döndü. Üçünde folliküler faz hormon patterni operasyona kadar oluştu ve birinde ovülasyon meydana geldi.

Meme kanseri saptanan hastaların çoğunda adjuvant kemoterapinin prematür ovariyen yetmezliğe sebep olduğu bilinir. Kemoterapi ovariyen ablasyonla aynı etkidedir. Adjuvant kemoterapinin yararı, meme kanserli premenopozal hastalardaki erken menopoza riskine karşı dikkatle araştırılmalıdır (50).

Kemoterapi sırasında gonadotropin- releasing hormon kullanımının primordiyal folliküllerin kaybını azaltarak kemoterapinin sitotoksik etkisini azalttığına dair çalışmalar varsa da prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Germ hücreli tümörler ile ilgili Japon kadınlarında yapılan bir çalışmada tedavi gören hastaların hiçbirisinde doğumun gerçekleşmemesinin önemli bir fertilitite sorununun göstergesi olduğu bildirilmiştir (51). Erişkin ovariyen germ tümörlü hastalarda tedavi sonrası fertilitiyi değerlendiren bir başka çalışmada fertilitite oranları genel toplum oranlarına yakın bulunmuş, bu hastalardaki düşük oranında topluma oranla bir artma gözlenmezken, konjenital malformasyonlarda hafif bir artış gözlenmiştir (52).

Pubertal dönemde ortalama boy uzaması toplam erişkin boyunun %16'sı kadardır (53). Gonadal disfonksiyon gösteren hastalarda normal boy uzamasının yakalanabilmesi için hormonal destek tedavisi önerilmiştir (54). Erken pubertede başlanan gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları özellikle gonadlarda kortizol salınımını baskılayarak hastanın ulaşacağı nihai boy ölçümünü ideal seviyede tutmaya yardımcı olur. Birlikte büyüme hormonu kullanımı ideal erişkin boya ulaşmayı sağlar.

Hipogonadizm olgularında düşük doz başlanan ve 1-2 yıl içinde giderek artırılan östrojen preparatına ek olarak siklünün son 7 gününü kapsayacak progesteron preparatlarının kullanımı hastalara kemik yoğunluğunun idame ettirilmesi, vajinal salgıların oluşturulması, libido, enerji ve yaşam kalitesi yönünde çok büyük avantajlar sağlayacaktır (39).

## Radyoterapi

Radyoterapi (RT) radyasyon alanına, dozuna ve hastanın yaşına göre over dokusu üzerine zararlı etki yapar.

Overlerin radyasyona maruz kalması sonucu öncelikle oositler etkilenir. Primitif folliküllerde yer alan oosit, matür folliküllerdeki ovumdan daha radyosensitifdir. Genç hastalar fazla primordiyal follikül rezervine sahip olduğu için rezidüel over fonksiyonunun korunması daha önemlidir. Ovariyen follikül proliferatif faz sırasında daha radyosensitifken siklusun sonunda daha az duyarlıdır. Radyoterapinin tipi, dozu ve uygulama şekli de önemlidir. Düşük doz tedavi sağlam follikül sayısını artırarak oluşan hasarın biyolojik onarımını kolaylaştırır (38).

Diğer önemli bir faktör hücre membran direncidir. Oosit membranı radyasyona daha az duyarlı membranlar arasındadır (38).

Radyasyon alanının over fonksiyonları üzerine etkisini gösteren bir çalışmada, abdominal radyoterapi alanı her iki overi içine alan hastaların %68'inde (17/25), overleri tedavi alanının sınırında olan hastaların %14'ünde (5/35) over yetmezliği saptanırken, overlerin bir veya ikisi tedavi alanının dışında olan hastaların hiçbirinde (0/122) over yetmezliği gelişmemiştir (55).

Abdominopelvik ışınlamada artan dozlarla beraber prematür over yetmezliği riski de artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 20 Gy altında ovariyen yetmezlik relatif riski 1.02, 20-35Gy arasında 1.37, 30 Gy üzerinde 3.27 bulunmuştur (56).

Genellikle 20-30 Gy dozunda pelvik bölgeye uygulanan ışınlar uterusun kas dokusunu ve elastikiyetini etkilemekte ayrıca bazal ve spiral arter yapılarında bozukluklara yol açarak düşüklükler, erken doğumlar gibi sorunlara neden olmaktadır (57).

Kranial radyoterapi alan hastalarda erken pubertal gelişim ya da pubertede gecikme tarzındaki bulguların ikisi de gözlenebilmektedir (39,48). Düşük-orta seviyede radyoterapi (ör. 1800-2400cGY dozunda akut lenfoblastik lösemide santral sinir sistemi profilaksi dozu) erken pubertal gelişime yol açarken yüksek doz radyoterapi (ör. 5000 cGY üstü santral sinir sistemi tümörlerinin tedavi dozu) gonadotropin salınım bozukluğuna sebep olmaktadır. Bu tablo, kızlarda primer amenore, puberteye giriş bozuklukları, pubertenin yavaşlaması ve durması, menstrüasyonda düzensizlikler ya da sekonder amenore tarzında ortaya çıkmaktadır (58).

Radyasyona bağlı olarak over fonksiyonlarında meydana gelen değişiklik yaşa bağımlıdır ve eğer over ablasyonu planlanıyorsa uygulanacak radyasyon dozu yaşa göre belirlenmelidir. Yaşlı hastalar radyoterapiye overiyen yetmezlik açısından

dan daha duyarlıdır. 4 Gy ışınlama folliküllerin yarısının kaybına sebep olmaktadır. Tek doz tedavinin fraksiyone dozlardan daha toksik olduğu tespit edilmiştir. Yaşla beraber ovariyen yetmezlik oluşumu için gerekli doz azalmaktadır. 40 yaş üzeri kadınlarda 6 Gy ile yetmezlik olurken, 40 yaş altındaki kadınlarda 20 Gy'a çıkmaktadır (59).

Radyasyondan koruma için eğer mümkünse overlerin direkt ışınlanması engellenmeli, korumaya alınmalı veya cerrahi olarak yeri değiştirilmelidir. Hodgkin hastalığı nedeniyle yapılan RT'de orta hatta ooforepeksi ve orta hattın kurşun bloklar ile korunması ve servikal karsinomada lateral ooforepeksi gibi yöntemler ile overlerin radyasyon maruziyeti engellenebilmektedir.

Radyasyon öncesi oosit ve ovariyen dokunun dondurulması göz önünde bulundurulmalıdır.

## Sonuç

Kanser tedavisi alacak hastaların fertilitate performanslarını korumak için neler yapılabilir:

*Cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi öncesi*

Embriyo, oosit ve over dokusunun toplanması ve dondurularak saklanması

*Radyoterapi öncesi*

Overlerin cerrahi transpozisyonu

*Kemo-radyoterapi sırasında*

Ovariyen baskılama

*Cerrahi sırasında*

Jinekolojik kanser hastalarında konservatif tedavi seçenekleri

Overlerin cerrahi transpozisyonu

## Kaynaklar

1. Anonymous: Cancer in Children-Clinical Managment. Oxford, Oxford University Press. 1998.
2. Müller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. Horm Res. 2003;59(suppl 1):12-20.
3. Himelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Morphological study of the ovaries of leukaemic children. Br J Cancer. 1978;38:82-7.
4. Van der Vange, Weverling G, Ketting B. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. Obstet Gynecol. 1995; 85:1022-6.
5. Duska L, Toth T, Goodman A. Fertility options for patients stages IA2 and IB cervical cancer: presentation of two cases and discussion of technical and ethical issues. Obstet Gynecol. 1998;92:656-8.
6. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. Cancer. 2000;88:1877-82.
7. Plante M, Roy M. Pregnancies following radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer. In: 7th Biennial Meeting of the international Gynecologic Cancer Society. Edited by Pecorelli S, Atlante A, Benedetti Panici P, et al. Bologna: Monduzzi Editore, 1999;449-53.
8. Covens A, Shaw P, Murphy J, De Petrillo D, Lickrish G, Stephane L, Rosen B. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? Cancer. 1999;86:2273-9.
9. Shepherd J, Crawford R, Oram D. Radical trachelectomy; a way to preserve fertility in treatment of early cervical cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:912-6.
10. Dargent D, Martin X, Roy M, Mathevet P. Identification of sentinel node with laparoscopy in cervical cancer. Gynecol Oncol. 2000;76:241.
11. Crissman J, Azoury R, Barnes A. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol. 1981;57:699-704
12. Gallup D, Stock R. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol. 1984;64:417-21.
13. Lee K, Scully R. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15-20 years of age: a report of 10 cases. Int J Gynecologic Pathol. 1989;8:201-13.
14. Farhi D, Nosanchuck J, Silverberg S. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. Obstet Gynecol. 1986;68:741-5.
15. Bokhman JV, Chepik OF, Volkova AT, Vishneusky AS. Adjuvant hormone therapy of primary endometrial carcinoma with owoyprogesterone caproate. Gynecol Oncol. 1981;11:371-8.
16. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. 1991; 40:55-65.
17. Randall T, Kurman R. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. Obstet Gynecol. 1997;90:434-40.
18. Sardi J, Anchezar HJ, Panices G, et al. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19:565-8.
19. Lai CH, Hsueh S, Chao AS. Successfully pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. Br J Obstet Gynecol. 1994;101:547-9.
20. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg ZK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Cancer. 1997;79:320-7.
21. Kimming R, Strowitzki T, Moller-Höcker J, Kürzl R, Korell M, Hepp H. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. Gynecol Oncol. 1995;58:255-7.
22. Paulson R, Sauer M, Lobo R. Pregnancy after in vitro fertilization in a patient with stage I endometrial carcinoma treated with progestins. Fertil Steril. 1990;54:735-6.
23. Muecler E, Bonfiglio T, Choate J. Pregnancy induced with menotropins in a women with polycystic ovaries, endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. Fertil Steril. 1986;46:973-5.
24. Ayhan A, Günalp S, Karaer C, Gököz A. Endometrial adenocarcinoma in pregnancy. Gynecol Oncol. 1999;75:298-9.
25. Vergote A, Kjørstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. Cancer. 1989;64:1011-6.
26. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. Obstet Gynecol. 1995;85:504-8.
27. Schildkraut JM, Schiwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1996;88:554-9.
28. Hoffman MS, Cavanagh D, Walter TS, Fredrick I, Ruffolo EH. Adenocarcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma of the ovary associated with pregnancy. Gynecol Oncol. 1989;32:82-5.
29. Duska L, Chang Y, Flynn C, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, Nikru N. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. Cancer. 1999; 85:2623-9.
30. McHale M, DiSaia P. Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. Comp Ther. 1999;25:144-50.
31. Brown CL, Darmendra B, Barakat RR. Preserving fertility in patients with epithelial ovarian cancer: The role of conservative surgery in treatment of early stage disease. Gynecol Oncol. 2000;76:240.
32. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: state of art. Semin Oncol. 1998;25:372-80.
33. Tazelaar H, Ballon S. Conservative treatment of borderline ovarian tumors. Obstet Gynecol. 1985;66:417-22.
34. Lim-Tan S, Cjigas H, Scully R. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up of 35 cases. Obstet Gynecol. 1988;72:775-80.
35. Gottlieb W, Flicker S, Davidson B. Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. Cancer. 1998;82:141-6.
36. Anderson R, Kinniburgh D, Baird D. Preliminary experience of the use of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in-vitro fertilization prior to cancer treatment. Hum Reprod. 1999;14:2665-8.
37. Radford J, Chalet S, Lieberman B. Fertility after treatment for cancer. Br Med J. 1999;319:935-6.
38. Presti A, Lo, Ruvolo G, Gancinato R, A, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2004;113(suppl1):33-40.

39. Moshang T, Weinzimer SA. Endocrine Issues in Survivors of Childhood Cancer. In: Pescovitz Ora H, Eugster Erica A. Pediatric Endocrinology. Mechanisms, Manifestations and Management, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2004.
40. Brumenfeld Z , Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med.* 1997;29:199-206.
41. Tangir J, Zeltermann D, Ma Wenging, Schwartz PE. Reproductive Function After Conservative Surgery and Chemotherapy for Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary. *Obstet and Gynecol.* 2003;101(2):251-7.
42. Crofton PM, Thomson AB, Evans AEM, Groome NP, Bath LE, Kelnar CJH, Wallace WHB. Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer. *Clin Endocrinol.* 2003;58:296-301.
43. Distler W, Kuhreke H, Jurgens H, Graf M. Puberty and ovarian function following cytostatic therapy in childhood. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1986; 46:237-41.
44. Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Jones PH. Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17:92-6.
45. Schilsky RL, Lewis BJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med.* 1980;92:109-14.
46. Huong DLT, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, Piette J-C. Risk of Ovarian Failure and Fertility After Intravenous Cyclophosphamide. A Study in 84 Patients. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2571-6.
47. Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Van SK, Ganshaw L, Kalmanti M, Tan C, Sklar C. Gonadal Function in Young Patients Successfully Treated for Hodgkin Disease. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32:366-72.
48. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr.* 1997;130(2):210-6.
49. Maneschi F, Benedetti PP, Scambia G, Salerno MG, D'Agostino G, Mancuso S. Menstrual and hormone patterns in women treated with high-dose cisplatin and bleomycin. *Gynecol Oncol.* 1994;38:82.
50. Collocchio F, Pandya K. Amenorrhea following chemotherapy for breast cancer: effect on disease free survival. *Oncology (Huntingt).* 1994;8:45-52.
51. Sagae S, Sasaki H, Nishioka Y, Terasawa K, Kudo R. Reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *Molecular Cell Endocrinol.* 2003;202:117-21.
52. Zanetta G, Bonazzi C, Cantù Maria G, Bini S, Locatelli A, Bratina G, Mangioni Co. Survival and reproductive function After Treatment of Malignant germ Cell Ovarian Tumors. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):1015-20.
53. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplantation.* 1998;21:287-90.
54. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres P.F. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is major cause ovarian failure. *Bone Marrow Transplantation.* 1998;22:989-94.
55. Stilman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberg J, Larson M. Ovarian failure in long term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;121:9:62-6.
56. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario. *Can Am J Epidemiol.* 1999;150:245-54.
57. Critchley Hillary OD. Factors of Importance for Implantation and Problems After Treatment for Childhood Cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33:9-14.
58. Diamond FB, Bercu BB. Endocrine sequelae of cancer therapy childhood. *Endocrinol Invest.* 2001;24:648-58.
59. Lushbaugh CC, Casaret GW. The effect of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976;37:1111-25.