Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/yl4okf8gk9 Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

JE LI TRUDNOĆA SIGURNA U BOLESNICA S RAKOM DOJKE KOJE SU NOSITELJICE BRCA 1/2 MUTACIJE?

Tajana Silovski[1,2], Marina Popović[1,2], Marija Križić[1], Natalija Dedić Plavetić[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Mlade žene, nosioci patogenih zametnih mutacija u *BRCA1* ili *BRCA2* genu, oboljele od raka dojke, suočavaju se s izazovom očuvanja plodnosti i trudnoće nakon liječenja, dominantno zbog negativnog utjecaja onkološkog liječenja na ovarijalnu rezervu i reproduktivni potencijal, indiciranosti obostrane salpingo-oforektomije u mladoj dobi u svrhu smanjenja rizika razvoja raka jajnika te rizika prenošenja patogene varijante gena na potomstvo te činjenica da bi status nosioca patogene zametne *BRCA1* mutacije bi mogao biti u svezi sa smanjenom ovarijalnom rezervom u pogođenih pojedinaca.

Ipak, danas se zahvaljujući postupcima potpomognute oplodnje, zdrava trudnoća može ostvariti i upotrebom krioprezerviranih oocita ili embrija čak i u slučajevima odsutnosti jajovoda i jajnika, a koristeći preimplantacijsku dijagnostiku moguće je identificirati i in vitro selekcionirati embrije koji nisu nosioci patogenih mutacija i tako eliminirati prijenos štetnih mutacija na potomstvo.

Jedna od pet žena nosioca *BRCA* mutacije oboljele od raka dojke začet će unutar 10 godina od dijagnoze, a trudnoća u istih nije povezana s lošijim dugoročnim ishodima. Većina trudnoća se ostvari spontano, a stopa komplikacija u trudnoći je usporediva onoj u općoj populaciji.

Bolesnice koje nakon liječenja raka dojke ostvare trudnoću u prosjeku su mlađe, češće nosioci patogene *BRCA1* mutacije s hormonski neovisnim tumorima i negativnim aksilarnim limfnim čvorovima, a one s hormonski ovisnim tumorima češće u sklopu antihormonalnog liječenja budu kemijski kastrirane. Trudnoća u nosioca *BRCA1* mutacije u svezi s manjim rizikom povrata bolesti u odnosu na nosioce *BRCA2* mutacije u kojih postoji signal moguće povezanosti trudnoće nakon raka dojke s lošijim preživljenjem bez povrata bolesti.

Ključne riječi: rak dojke, trudnoća, BRCA1/BRCA2 mutacije

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest u žena, a napredak u liječenju doveo je do značajnog produženja preživljenja te je u centar pažnje stavio kvalitetu života. Očuvanje fertilnosti predstavlja vrlo važan segment kvalitete života žena reproduktivne dobi koje su preboljele rak (1), a očuvanje fertilnosti postalo je neizostavan dio onkološke skrbi za bolesnike i bolesnice reproduktivne dobi oboljele od raka (2).

BRCA1 (BReast Cancer gene 1) i *BRCA2* (BReast Cancer gene 2) su kodirajući geni za proteine koji sudjeluju u popravku DNA, a nosioci naslijeđenih patogenih mutacija u ovim genima imaju povišen rizik razvoja raka, dominantno raka dojke i jajnika, ali i drugih vrsta zloćudnih tumora koji se javljaju u mlađoj životnoj dobi u odnosu na bolesnike koji nisu nosioci istih(3,4).

Učestalost patogenih mutacija *BRCA1* i *BRCA2* gena u bolesnica s rakom dojke i jajnika neovisno o obiteljskoj anamnezi i dobi, općenito je niska (<1—7% za *BRCA1* i 1-3% za *BRCA2).* Veća prevalenacija povezana je s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka dojke i jajnika, razvojem raka u mlađoj dobi, rakom dojke u muškaraca te multiplim zloćudnim tumorima u jednog te istog pojedinca (bilateralni rak dojke ili rak dojke i jajnika u iste osobe).

Procjenjuje se da je prosječni kumulativni rizik nosioca patogene *BRCA1* mutacije za razvoj raka dojke do 70. godine života 65%, a 39% za razvoj raka jajnika, dok je u nosioca *BRCA2* mutacije rizik razvoja raka dojke 45%, a rizik razvoja raka jajnika 11%. Relativni rizik razvoja raka dojke u muškaraca je veći za oba gena, a osobito za *BRCA2* gen (6%) u odnosu na opću populaciju. Povećan je i rizik razvoja raka prostate u muškaraca mlađih od 65 godina nosioca patogene mutacije *BRCA2* gena te rizik razvoja drugih zloćudnih tumora poput raka gušterače (do 2%), želuca te glave i vrata(5).

U svrhu smanjenja rizika razvoja raka preporuča se odstranjenje oba jajnika i jajovoda nakon ostvarenja majčinstva u bolesnica koje su nosioci patogenih mutacija u *BRCA* genima i to u dobi od 35-40 godina u nosioca patogenih *BRCA1* mutacija dok se u nosioca *BRCA2* mutacija isto preporuča u dobi od 40-45 godina života.

Značajan udio mladih žena s novo dijagnosticiranim ranim rakom dojke zainteresiran je za očuvanje fertilnosti u budućnosti (6,7). Više od 12% mladih bolesnica iz navedene skupine nosioci su patogene zametne mutacije u *BRCA1* ili *BRCA2* genima (8). Prisutno je veliko neznanje kako u bolesnika tako i u liječnika o reproduktivnim opcijama u muškaraca i žena nosioca patogenih mutacija u *BRCA* genima(9–13), a savjetovanje o očuvanju fertilnosti je iz više razloga teško i zahtjevno zbog straha od prenošenja patogene varijante gena na potomstvo (14), mogućeg negativnog utjecaja na ovarijalnu rezervu i reproduktivni potencijal (15) te zbog indiciranosti obostrane salpingo-oforektomije u mladoj dobi u svrhu smanjenja rizika razvoja raka jajnika (16).

Posljednjih 20-tak godina postignut je veliki napredak u postupcima potpomognute oplodnje i krioprezervacije čime je omogućeno sigurno i učinkovito očuvanje fertilnosti postupcima sakupljanja i kriopohrane oocita prije započinjanja onkološkog liječenja ranog raka dojke (14).

Postupak obično traje 8-12 dana kontrolirane hiperstimulacije jajnika korištenjem injekcija gonadotropina koji stimuliraju razvoj i maturaciju više oocita. Potom se oocite aspiriraju minimalno invazivnim tehnikama. Dodatak inhibitora aromataze smanjuje razinu cirkulirajućeg estradiola što dodatno povećava sigurnost u žena s hormonski ovisnim tumorima (17,18). Oocite se potom smrzavaju za odgođenu fertilizaciju ili se odmah in vitro fertiliziraju (IVF) uz naknadno smrzavanje embrija. Kriopohrana oocita se smatra sigurnom, učinkovitom i etički prihvatljivom metodom očuvanja fertilnosti kada medicinsko postupanje može ugroziti sposobnost reprodukcije u budućnosti (19,20), a osobito u bolesnica bez partnera ili u onih koje ne žele potencijalne naknadne sudske sporove oko roditeljstva. Po kriopohrani oocita, također je moguće učiniti i obostrano odstranjenje jajnika i jajovoda ili odstranjenje jajovoda s naknadnim odstranjenjem jajnika uz mogućnost odgođenog začeća (21). Koristeći tehnologije potpomognute oplodnje, danas se zdrava trudnoća može ostvariti i upotrebom krioprezerviranih / zamrznutih gameta ili embrija čak i u slučajevima odsutnosti jajovoda i jajnika.

Preimplantacijska dijagnostika odnosno preimplantacijsko genetsko testiranje na monogenske defekte omogućuje identifikaciju i in vitro selekciju embrija koji nisu nosioci patogenih mutacija te u žena nosioca patogenih mutacija u *BRCA1* ili *BRCA2* genima, potencijalno omogućuje eliminaciju prijenosa štetnih mutacija na potomstvo te predstavlja jedinstvenu mogućnost prevencije prijenosa štetnih mutacija na buduće generacije (22). Zahvaljujući tehnološkom napretku danas je moguće s priličnom točnošću i uz prihvatljivu cijenu detektirati prisutnost patogenih zametnih mutacija biopsijom tkiva in vitro fertilizranog embrija na više dostupnih platformi za provođenje genetskog testiranja te posljedično učiniti transfer zdravog embrija koji nije nosioc patogene mutacije (9,23,24).

Valja naglasiti da uspjeh obje spomenute tehnologije ovisi o životnoj dobi korištenih oocita – odnosno uspjeh je to veći što je životna dob bolesnice mlađa. U mlađih žena, moguće je dobiti veći broj zdravih oocita s posljedičnim euploidnim embrijima (25). Sveukupna stopa živorođene djece iz postupaka IVF će se smanjivati s porastom životne dobi žena (26). Prema podacima dostupnim iz literature, oocite prikupljene prije 35 godine imaju najveći reproduktivni potencijal dok stopa živorođenih se linearno smanjuje prema ranim četrdesetim (26–28). Nadalje, ishodi preimplantacijske dijagnostike također ovise o dobi s najvećom stopom uspjeha u dobi između 30. i 35. godine života, umjerenim smanjenjem uspješnosti u dobi između 35. i 40. godine života te izrazito ograničenom uspješnošću nakon 40 godina života (23,29,30). Iako su podaci miješani i različiti postoji naznaka da bi status nosioca

patogene mutacije u *BRCA* genima, osobito u *BRCA1* genu, mogao biti u svezi sa smanjenom ovarijalnom rezervom u pogođenih pojedinaca (15,31,32).

U konačnici i za postupke očuvanja fertilnosti i preimplantacijsku dijagnostiku vrijedi da što je dob bolesnica mlađa, to je bolji ishod odnosno veći broj živorođene djece (29).

Iako je nekoliko studija pokazalo da je trudnoća nakon liječenja raka dojke sigurna, podaci za nosioce patogenih *BRCA* mutacija su vrlo ograničeni (33). Zbog činjenice da je rak dojke često hormonski ovisni tumor, zabrinjava činjenica utjecaja hormonalne „oluje" tijekom trudnoće na eventualno povećanje rizika povrata bolesti i mogućeg negativnog utjecaja na plod zbog prethodne izloženosti majke i njezinih reproduktivnih organa antineoplastičnom liječenju (33).

Stoga je provedena velika retrospektivna, internacionalna, studija koja je uključila 4732 bolesnice, nosioce patogenih *BRCA* mutacija iz 72 onkološka centra širom svijeta u kojih je rak dojke dijagnosticiran prije 40. godine života(34). Medijan dobi cjelokupne kohorte u trenutku postavljanja dijagnoze raka dojke je bio 35 godina (IQR, 31-38 godina). Primarni ciljevi studije bili su kumulativna incidencija trudnoće nakon raka dojke i preživljenje bez povrata bolesti (disease free survival – DFS), dok su sekundarni ciljevi bili preživljenje specifično za rak dojke, sveukupno preživljenje, trudnoća te fetalni i opstetrički ishodi. Ukupni medijan praćenja u ovoj je studiji bio 7,8 godina (IQR, 4,5-12,6 godina).

Od svih uključenih žena, njih 659 (13,9%) je nakon dijagnoze i liječenja raka ostvarilo barem jednu trudnoću. Dakle, u ovoj je globalnoj studiji jedna od pet BRCA mutiranih bolesnica zanijela unutar 10 godina od dijagnoze raka dojke (34).

Bolesnice koje su nakon liječenja raka dojke ostvarile trudnoću su u prosjeku bile mlađe od onih koje nisu te su češće bile nosioci patogene BRCA1 mutacije; imale su hormonski negativne tumore s negativnim aksilarnim limfnim čvorovima, češće su bile liječene poštednim kirurškim zahvatom, a one koje su imale hormonski ovisne tumore su češće u sklopu antihormonalnog liječenja bile jatrogeno kemijski kastrirane u sklopu adjuvantne endokrine terapije.

Kumulativna incidencija trudnoće nakon 10 godina je bila 22% (95% CI, 21%-24%) što je više u odnosu na ranije literaturne podatke (34) s medijanom vremena od dijagnoze raka dojke do začeća od 3,5 godine (IQR, 2,2-5,3 godine), a srednja dob u trenutku začeća je bila 34,7 godina (IQR, 31,8-37,3 godine).

Navedeno bi moglo biti posljedica mlađe životne dobi bolesnica u trenutku dijagnoze, povećane zainteresiranosti za trudnoću obzirom na planirane profilaktičke kirurške zahvate salpingooforektomije te činjenice da veliki udio bolesnica, njih čak 54,3%, nisu trebale antihormonalnu terapiju budući im je dijagnosticiran hormonski neovisni rak dojke. U bolesnica s hormonski ovisnim rakom dojke, kumulativna incidencija trudnoće nakon 10 godina bila 18% (95%, 16-21%), dok je u onih s hormon-

ski neovisnim rakom bila 26% (95% CI, 24-29%) (p<0,001). Ukupno 27,8% trudnoća je ostvareno nakon više od 5 godina od dijagnoze raka dojke. Ovaj je interval bio značajno duži u bolesnica s hormonski ovisnim tumorima (4,3 godine (IQR2,8-6,3 godine)) u odnosu na one s hormonski neovisnim tumorima (3,2 godine (IQR, 2,0-4,8 godina). U bolesnica s hormonski ovisnim tumorima čak 39,8% trudnoća ostvareno je nakon više od 5 godina dok je u onih s hormonski neovisnim tumorima taj postotak bio značajno niži i iznosio je 22% (p<0,001).

Očekivano, mlade bolesnice s hormonski ovisnim rakom dojke imale su manju kumulativnu incidenciju trudnoće i veći vremenski interval od dijagnoze raka dojke do ostvarenja trudnoće vjerojatno posljedično korištenju antihormonalne terapije tijekom koje je trudnoća kontraindicirana (35,36). Očekuje se da će taj postotak u budućnosti biti veći obzirom na ohrabrujuće rezultate POSITIVE studije koja je pokazala da je privremeni prekid antihormonalne terapije nakon 18 do 30 mjeseci, a kako bi se pokušala ostvariti trudnoća, siguran(37).

Od 659 bolesnica koje su ostvarile trudnoću njih 45 (6,9%) je imalo inducirani, a 63 (9,7%) spontani pobačaj. Od 517 (79,7%) bolesnica koje su dovršile trudnoću, njih 406 (91,0%) se porodilo u terminu ³37 tjedana, a 54 (10,4%) ih je dobilo blizance. Kongenitalne anomalije zabilježene su u 4 od 470 rođene djece (0,9%).

U navedenoj studiji nije zabilježen lošiji ishod majke niti djeteta u 22% mladih bolesnica nosioca patogene *BRCA* mutacije koje su ostvarile trudnoću unutar 10 godina od dijagnoze raka dojke.

Mlade žene s rakom dojke, imaju, u odnosu na opću populaciju i žene oboljele od drugih zloćudnih tumora, manju vjerojatnost buduće koncepcije (33). Smjernice preporučuju blisko praćenje trudnoće u žena prethodno liječenih zbog maligne bolesti zbog visokog rizika pojave komplikacija u trudnoći, uključujući prijevremene porode (37,38). Od završetka kemoterapije do pokušaja koncepcije, preporuča se interval od barem godine dana, budući su trudnoće ostvarene prije isteka navedenog vremena su u vezi s višom stopom komplikacija (33,39). U kohorti bolesnica, nosioca *BRCA* mutacije, nakon liječenja raka dojke, stopa komplikacija u trudnoći je bila usporediva onoj u zdravih bolesnica iste dobi bez anamneze prethodno preboljelog raka dojke (40–42).

Iako je više od 90% bolesnica prethodno bilo liječeno kemoterapijom, većina trudnoća zabilježenih u ovoj studiji ostvarena je spontano (79,2%), dok ih je ukupno 121 (20,8%) ostvareno uz pomoć postupaka potpomognute oplodnje.

Budući je medijan dobi bolesnica koje su kasnije ostvarile trudnoću u trenutku dijagnoze raka dojke bio 30 godina, čini se da se rizik ovarijalne insuficijencije i posljedične infertilnosti u ovoj skupini bolesnica može smatrati niskim (38). Ipak, svim ženama u kojih je rak dijagnosticiran u reproduktivnoj dobi potrebno je ponuditi metode očuvanja fertilnosti prije započinjanja sustavnog antineoplastičnog liječenja (15,43,44). Ovo je osobito važno u nosioca patogenih *BRCA* mutacija budući bi iste

mogle biti zainteresirane za preimplantacijsku gensku dijagnostiku monogenskih bolesti (38), kao i poradi planiranih profilaktičkih zahvata salpingo-oforektomije, a i zbog određenih signala da bi u istih mogao postojati povišen rizik nastanka ovarijalne insuficijencije uzrokovane kemoterapijom u odnosu na bolesnice istih karakteristika koje nisu nosioci mutacije (45). U provedenoj studiji tijekom praćenja, ukupno 2443 bolesnice (51,6%) su bile podvrgnute salpingooforektomiji u svrhu smanjenja rizike razvoja raka jajnika, 279 (42,3%) onih koje su ostvarile trudnoću nakon raka dojke te 2164 (53,1%) onih koje nisu.

Nadalje, novi terapijski modaliteti, poput primjene adjuvantnog olapariba tijekom godinu dana nakon citotoksičnog liječenja u nosioca *BRCA* mutacije s visokim rizikom povrata bolesti ili neoadjuvantne terapije koja uključuje karboplatin i pembrolizumab u liječenju trostruko negativnog raka dojke, bi mogli predstavljati dodatni rizik za očuvanje fertilnosti što je uočeno na mišjim modelina (46–48).

U najvećoj do sada provedenoj studiji koja je ispitivala trudnoću nakon raka dojke u *BRCA* mutiranih bilo je zabilježeno ukupno 1683 DFS događaja te nije nađena povezanost između trudnoće i pojave DFS događaj (prilagođeni HR 0,99, 95% CI 0,81-1,20) (34). Međutim, potrebno je napomenuti da je trudnoća u nosioca *BRCA1* mutacije u svezi s manjim rizikom povrata bolesti u odnosu na nosioce *BRCA2* mutacije u kojih postoji signal moguće povezanosti trudnoće nakon raka dojke s lošijim DFS-om.

Osim DFS-a, čini se da su ostali ishodi, poput preživljena specifičnog za rak dojke i sveukupnog preživljenja, značajno povoljniji u nosioca *BRCA* mutacije koje su ostvarile trudnoću nakon raka dojke pa je tako trudnoća bila u svezi s manjim brojem smrti od raka dojke (HR 0,53, 95% CI 0,37-0,74) i smrti od bilo kojeg uzroka (HR 0,52, 95% CI 0,38-0,72).

Stoga je prilikom savjetovanja o očuvanju fertilnosti, potreban veći oprez u bolesnica nosioca *BRCA2* mutacije. Čini se dakle da bi reproduktivni faktori mogli na različit način utjecati na bolesnice s *BRCA1* u odnosu na *BRCA2* mutaciju (49–52). U spomenutom kontekstu nije moguće isključiti i utjecaj statusa hormonalnih receptora koji su češće izraženi odnosno pozitivni kod *BRCA2* mutiranih. Navedeno bi moglo bi u skladu s nalazima ranijih istraživanja koja su pokazala da trudnoća nakon raka dojke ima pozitivan utjecaj na dugoročne ishode u bolesnica s hormonski neovisnom, a da nema utjecaja na one s hormonski ovisnim tumorima (33). Provedena studija nije pokazala negativan utjecaj trudnoće na ishod bolesnica s hormonski ovisnim tumorima što je u skladu s literaturnim podacima (53). Više od polovine bolesnica, trudnoću je ostvarilo unutar 5 godina od dijagnoze bez očitog utjecaja trenutka ostvarenja trudnoće na ishod. Dugoročno praćenje u POSITIVE studiji (37) je uključilo i malu skupinu *BRCA* mutiranih bolesnica te će nam moguće u budućnosti moguće dati više informacija o navedenoj temi.

Pristup ranom raku dojke se posljednjih 20 godina značajno promijenio osobito u premenopauzalnih žena s hormonski ovisnim rakom dojke koje danas značajno ćešće primaju supresiju funkcije jajnika kao dio adjuvantnog antihormonalnog liječenja (43). Danas, visokorizične premenopauzalne bolesnice s hormonski ovisnim tumorima mogu biti liječene i abemaciklibom tijekom dvije godine kao dodatkom antihormonalnoj terapiji ili olaparibom tijekom godine dana po završetku standardne kemoterapije kako bi se dodatno smanjio rizik povrata bolesti (43).

Ograničenja provedene studije su činjenica da se radi o retrospektivnoj studiji, da su informacije o trudnoći ekstrahirane iz povijesti bolesti i moguće nezabilježene u potpunosti, da određene informacije o trudnoći i ishodima iste nedostaju, da se u 78 centara uključenih u studiju bolesnice bile zbrinjavane na različite načine te da su bolesnice u studiju uključivane tijekom 20 godina u kojem razdoblju je došlo do značajnog napretka liječenja ranog raka dojke. Za kraj, nije moguće isključiti da su visoko rizične bolesnice bile savjetovane različito od nisko rizičnih (34).

Sveobuhvatno reproduktivno savjetovanje bi trebalo ponuditi svim mladim, premenopauzalnim ženama oboljelima od raka dojke koji su kandidati za provođenje testiranja na postojanje zametne *BRCA* mutacije. Uz napomenu da su postupci očuvanja fertilnosti najuspješniji u žena mlađih od 35 godina života, no i onima starijima od 35 godina treba osigurati adekvatno savjetovanje. Žene i muškarce, nosioce zametnih mutacija, treba upoznati s mogućnostima preimplantacijske dijagnostike kako bi se spriječio prijenos mutacija na potomstvo.

Mlade žene oboljele od raka dojke, za koje je potvrđen status nositelja patogenih *BRCA1* i *BRCA2* mutacija treba savjetovati o ulozi postupaka očuvanja fertilnosti koji podrazumijevaju očuvanje reproduktivne sposobnosti i nakon profilaktičkih kirurških zahvata s ili bez razmatranja preimplantacijske dijagnostike. U žena bez partnera, prezervacija oocita može osigurati mogućnost uspješnog začeća u budućnosti, a primjena preimplantacijske dijagnostike će prevenirati prijenos patogenih mutacija na potomstvo (14).

Literatura

1. Ulrich ND, Raja NS, Moravek MB. A review of fertility preservation in patients with breast cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 Jun;82:60–8.
2. Woodruff TK, Ataman-Millhouse L, Acharya KS, Almeida-Santos T, Anazodo A, Anderson RA, et al. A View from the past into our collective future: the oncofertility consortium vision statement. Vol. 38, Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021.
3. Dwyer, Mary. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. 2024. Available from: https://www.nccn.org/home/member-

4. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM. Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998.
5. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. Annals of Oncology. 2011;22 (SUPPL. 6).
6. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(11).
7. Mangiardi-Veltin M, Sebbag C, Rousset-Jablonski C, Ray-Coquard I, Berkach C, Laot L, et al. Pregnancy, fertility concerns and fertility preservation procedures in a national study of French breast cancer survivors. Reprod Biomed Online. 2022 Jun;44(6):1031–44.
8. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2018;19(2).
9. Vuković P, Peccatori FA, Massarotti C, Miralles MS, Beketić-Orešković L, Lambertini M. Preimplantation genetic testing for carriers of BRCA1/2 pathogenic variants. Vol. 157, Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021.
10. Chan JL, Johnson LNC, Sammel MD, DiGiovanni L, Voong C, Domchek SM, et al. Reproductive Decision-Making in Women with BRCA1/2 Mutations. J Genet Couns. 2017;26(3).
11. Zhang X, Niu J, Che T, Zhu Y, Zhang H, Qu J. Fertility preservation in BRCA mutation carriers - Efficacy and safety issues: A review. Vol. 18, Reproductive Biology and Endocrinology. 2020.
12. Corrado G, Marchetti C, Trozzi R, Scambia G, Fagotti A. Fertility preservation in patients with BRCA mutations or Lynch syndrome. Vol. 31, International Journal of Gynecological Cancer. 2021.
13. Gietel-Habets JJG, de Die-Smulders CEM, Tjan-Heijnen VCG, Derks-Smeets IAP, van Golde R, Gomez-Garcia E, et al. Professionals' knowledge, attitude and referral behaviour of preimplantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer. Reprod Biomed Online. 2018;36(2).
14. Fine E, Knoll MA, Maslow BSL. Fertility Considerations for Reproductive-Aged Carriers of Deleterious BRCA Mutations: A Call for Early Intervention . JCO Oncol Pract. 2022;18(3).
15. Turan V, Lambertini M, Lee DY, Wang E, Clatot F, Karlan BY, et al. Association of Germline BRCA Pathogenic Variants With Diminished Ovarian Reserve: A Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(18).
16. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of Oncology. 2023;34(1).
17. Perri T, Naor-Revel S, Eliassi-Revivo P, Lifshitz D, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and breast cancer risk in Jewish Israeli BRCA mutation carriers. Fertil Steril. 2021;116(2).
18. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, Goldrat O, Mangili G, Anserini P, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 10, Frontiers in Oncology. 2020.

19. Daar J, Benward J, Collins L, Davis J, Davis O, Francis L, et al. Planned oocyte cryopreservation for women seeking to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2018;110(6).
20. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, De Sousa Lopes SMC, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2021;2020(4).
21. Gaba F, Robbani S, Singh N, McCluggage WG, Wilkinson N, Ganesan R, et al. Preventing Ovarian Cancer through early Excision of Tubes and late Ovarian Removal (PROTECTOR): Protocol for a prospective non-randomised multi-center trial. International Journal of Gynecological Cancer. 2021;31(2).
22. Harris BS, Bishop KC, Kuller JA, Alkilany S, Price TM. Preimplantation genetic testing: a review of current modalities. Vol. 2, F and S Reviews. 2021.
23. Daar J, Benward J, Collins L, Davis J, Davis O, Francis L, et al. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2018;109(6).
24. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, Zhao T, Treff NR. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: A randomized and paired clinical trial. Fertil Steril. 2013;100(3).
25. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril. 2014 Mar;101(3):656-663.e1.
26. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. Fertil Steril. 2016 Feb;105(2):459-466.e2.
27. Maslow BSL, Guarnaccia MM, Ramirez L, Klein JU. Likelihood of achieving a 50%, 60%, or 70% estimated live birth rate threshold with 1 or 2 cycles of planned oocyte cryopreservation. J Assist Reprod Genet. 2020;37(7).
28. Goldman RH, Racowsky C, Farland L V., Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: A counseling tool for physicians and patients. Human Reproduction. 2017;32(4).
29. Van Der Kelen A, Santos-Ribeiro S, Verdyck P, De Rycke M, Berckmoes V, Tournaye H, et al. Parameters of poor prognosis in preimplantation genetic testing for monogenic disorders. Human Reproduction. 2021;36(9).
30. Ben-Nagi J, Jones B, Naja R, Amer A, Sunkara S, SenGupta S, et al. Live birth rate is associated with oocyte yield and number of biopsied and suitable blastocysts to transfer in preimplantation genetic testing (PGT) cycles for monogenic disorders and chromosomal structural rearrangements. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2019;4.
31. Cordeiro Mitchell CN, McGuinness B, Fine E, Kearns WG, Christianson MS, Segars J, et al. Navigating the body of literature assessing BRCA1/2 mutations and markers of ovarian function: a systematic review and meta-analysis. Vol. 37, Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2020.

32. Gunnala V, Fields J, Irani M, D'Angelo D, Xu K, Schattman G, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. Fertil Steril. 2019;111(2).
33. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 39, Journal of Clinical Oncology. 2021.
34. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy after Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. JAMA. 2024;331(1).
35. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. Control Clin Trials. 1996;17(4).
36. Shandley LM, Spencer JB, Fothergill A, Mertens AC, Manatunga A, Paplomata E, et al. Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors. Fertil Steril. 2017;107(1).
37. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2023 May 4;388(18):1645–56.
38. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. Annals of Oncology. 2020 Dec;31(12):1664–78.
39. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? Cancer. 2018;124(22).
40. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: Prospective register based study. BMJ (Online). 2019;364.
41. Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. Am J Perinatol. 2017;34(3).
42. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2022. NCHS Data Brief. 2023 Aug;(477):1–8.
43. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). Annals of Oncology. 2022;33(11).
44. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(19).
45. Oktay KH, Bedoschi G, Goldfarb SB, Taylan E, Titus S, Palomaki GE, et al. Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency. Fertil Steril. 2020;113(6).
46. Winship AL, Griffiths M, Requesens CL, Sarma U, Phillips KA, Hutt KJ. The PARP inhibitor, olaparib, depletes the ovarian reserve in mice: Implications for fertility preservation. Human Reproduction. 2020;35(8).

47. Ntemou E, Vidal PD, Alexandri C, Van den Steen G, Lambertini M, Demeestere I. Ovarian toxicity of carboplatin and paclitaxel in mouse carriers of mutation in BRIP1 tumor suppressor gene. Sci Rep. 2022;12(1).
48. Winship AL, Alesi LR, Sant S, Stringer JM, Cantavenera A, Hegarty T, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. Nat Cancer. 2022;3(8).
49. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Systematic review and meta-analysis. Vol. 106, Journal of the National Cancer Institute. 2014.
50. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer. 2005;117(6).
51. Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, et al. Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: Results from ten studies. Vol. 38, Cancer Epidemiology. 2014.
52. Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Gudlaugsdottir S, Thorlacius S, Jonasson JG, Tulinius H, et al. BRCA2mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. Breast Cancer Research. 2003 Oct 1;5(5):R121.
53. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Latocca MM, Mariamidze E, Begijanashvili S, et al. Safety of pregnancy after breast cancer in young women with hormone receptor-positive disease: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open. 2023;8(6).