Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/yk3jwh7dn9 Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

ANTIHORMONSKO LIJEČENJE I TRUDNOĆA

Josipa Flam[1,2], Mirela Šambić Penc[1], Ivana Canjko[1], Ilijan Tomaš[1,2]

[1] Klinika za onkologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek, Osijek
[2] Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, Osijek

Sažetak

Endokrina terapija čini osnovu kako adjuvantnog, tako i metastatskog hormonski ovisnog karicnoma dojke. Svjedoci smo sve većeg broja mladih žena koje oboljevaju od karicnoma dojke, koje imaju želju ostvariti se kao majke po završenom adjuvantnom liječenju.

Kod bolesnica u premenopauzi, kao antihormonsko liječenje, na raspolaganji imamo tamoksifen sam ili u kombinaciji s LHRH agonistom, ili inhibitore aromataze u kombinaciji s LHRH agonistom.

Iako je trudnoća moguća na terapiji tamoksifenom, samo iznimno na terapiji goserelinom, svi ovi lijekovi su kontraindicirani za vrijeme trudnoće, te treba upozoriti bolesnice na korištenje drugih metoda kontracepcije za vrijeme antihormonske terapije.

Ključne riječi: rak dojke, endokrina terapija, trudnoća

Endokrina terapija čini osnovu liječenja hormonski ovisnog karcinoma dojke. Vrsta endokrine terapije ovisi o menopauzalnom statusu bolesnice i njezinim komorbiditetima.

Svjedoci smo kako u novije vrijeme sve više bolesnica oboljeva u mlađoj životnoj dobi, odnosno u premenopauzi, a da se prethodno nisu ostvarile kao majke, te nakon završenog liječenja karcinoma dojke, žele i dalje postati majke.

Kod bolesnica u postmenoapuzi osnova liječenja su inhibitori aromataze, dok kod bolensica u premenopauzi moramo procijeniti rizik povrata bolesti, te se na osnovu toga odlučujemo na terapiju tamoksifenom u monoterapiji, ili se odlučujemo na kemijsku ili kiruršku kastraciju u kombinaciji s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze.

Kod bolesnica u premenopauzi s niskim rizikom povrata bolest osnova liječenja je tamoksifen kroz 10 godina koji je pokazao svoju učinkovitost u brojnim kliničkim istraživanjima. Kod onih bolesnica koje imaju visok rizik povrata bolesti ili kod žena koje žele sačuvati plodnost za vrijeme kemoterapije potrebno je provesti kemijsku kastraciju. U studijama SOFT i TEXT kombinacija LHRH agonista kao što je

goserelin, s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze pokazala je svoju učinkovitost u smislu sprečavanja ranog i kasnog povrata bolesti, te nastanka novog karcinoma dojke.

Kod bolesnica u premenopauzi na raspolaganju imamo sljedeće terapije:

1. Tamoksifen
2. Kombinaciju LHRH agonista i tamoksifena.
3. Kombinaciju LHRH agonista i inhibitora aromataze.

U pravilu niti jedna od ovih kombinacija nije indicirana kod bolesnica u trudnoći.

Vrlo često bolesnice koje su na endokrinoj terapiji postavljaju pitanje mogu li zatrudnjeti za vrijeme primanja tamoksifena, LHRH agonista ili inhibitora aromataze. Drugo pitanje koje često postavljaju je može li test na trudnoću biti lažno pozitivan za vrijeme primanja endokrine terapije?

TAMOKSIFEN I TRUDNOĆA

Generalno tamoksifen se ne preporučuje za vrijeme trudnoće ili kod žena koje pokušavaju zatrudnjeti. No, ne postoji mnogo informacija o trudnim ženama koje uzimaju tamoksifen, tako da je nejasno koliki rizik tamoksifen ima na dijete. Studije na životinjama su pokazale neželjene događaje povezane s tamoksifenom kako u smislu malformacija ploda, tako i gubitka trudnoće. Epitelne promjene koje su slične onima koje su viđene nakon davanja dietilstilbestrola ili klomifena su pokazane kod miševa i štakora koji su bili izloženi tamoksifenu. Također, u pojedinim slučajevima viđena je i vaginalna adenoza koja je komparabilna s promjenama koje se vide kod mladih žena koje su izložene dietilstilbestrolu u uterusu. Takve žene imaju povišeni rizik razvoja karcinoma svijetllih stanica vagine ili cerviksa u omjeru od 1 naprema 1000.

Još je meta analiza iz 2011. godine pokušala odgovoriti na pitanje je li tamoksifen prije trudnoće i tamoksifen za vrijeme trudnoće dovodi do malformacija ploda. Među ispitanim bolesnicama koje su nađene u objavljenim studijama tamoksifena za vrijeme trudnoće bilo je 16 živorođene djece koja su imala kongenitalne malformacije i ukupno 122 živorođena djeteta bez malformacija. No osim živorođene djece, došlo je do 12 spontanih pobačaja, 17 završetaka trudnoće kod kojih nisu nađeni značajni fetalni deficiti, 6 završetaka trudnoće gdje je na fetusu nađeno kongenitalnih malformacija i veliki broj od 57 nepoznatih ishoda. Relativno visoka prevalencija značajnih kongenitalnih abnormalnosti indicira da je potrebna neka druga vrsta kontracepcije za vrijeme uzimanja tamoksifena. No ukoliko se žena odluči na trudnoću, potrebno je prekinuti tamoksifen na 2 mjeseca kako bi se pacijentica očistila od istoga s obzirom na poznato poluvrijeme života tamoksifena. U slučaju neželjene trudnoće potrebno je razgovarati s bolesnicom o mogućim rizicima za plod, te opcijama nastavka trudnoće i prekida iste.

U kasnijim godinama objavljeno je nekoliko prikaza slučajeva kod bolesnica koje su ostale trudne za vrijeme uzimanja tamoksifena, te su opisani slučajevi kod kojih je trudnoća iznijeta, te je rođeno zdravo donešeno dijete, bez malformacija, a daljnjim praćenjem djeteta nisu utvrđene smetnje u razvoju.

Na osnovu svega ovoga, FDA Je klasificirao tamoksifen u skupinu D lijekova koje su kontraindicirane za vrijeme trudnoće i potrebna je kontracepcija za vrijeme i dva mjeseca nakon prestanka uzimanja tamoksifena s obzirom na produženo poluvrijeme života metabolita tamoksifena.

Također tamoksifen suprimira oslobađanje prolaktina. S obzirom na to je kontraindiciran i za vrijeme laktacije.

LHRH AGONISTI I TRUDNOĆA

Najčešće korišteni LHRH agonisti je goserelin. Koristi se kao dio adjuvantnog liječenja kod premenopauzalnih bolesnica ili kod onih bolesnica koje žele sačuvati svoju plodnost za vrijeme kemoterapije.

Prije menopauze estrogen se najviše proizvodi u jajnicima i interferira sa signalima hormona iz mozga koji kontroliraju rad jajnika i na taj način dovodi do sprečavanja proizvodnje estrogena. Ove niske razine estrogena u organizmu mogu dovesti do zaustavljanja rasta estrogen pozitivnih stanica karcinoma dojke. Goserelin se kod bolesnica koje su na adjuvantnom liječenju radi lokaliziranog karcinoma dojke se uglavnom daje u kombinaciji s tamoksifenom ili inhibitorima aromataze kao što su anastrozol, letrozol ili egzemestan.

U kombinaciji s kemoterapijom daje se kako bi se suprimirala funkcija jajnika, i tako spriječilo oštećenje jajnika uzrokovano kemoterapijom. S obzirom da dovodi do privremenog prekida rada jajnika na taj način ne bi trebalo doći do ovulacije. No, i dalje ne znamo na koji način goserelin čuva plodnost bolesnice.

Unutar tri tjedna od prve aplikacije goserelina razina estrogena u organizmu će se smanjiti na razine koje su slične onima kod žena u menopauzi i doći će do zaustavljanja menstruacije. Ovaj učinak je privremen i traje onoliko dugo koliko se daje goserelin. Ovisno o dobi bolesnice nakon prestanka davanja goserelina, kod većine žena će se vratiti menstrualni ciklus unutar 3-12 mjeseci od zadnje aplikacije goserelina.

Bez obzira na navedeno, bolesnice i dalje mogu ostati trudne, izuzetno rijetko, iako nemaju menstrualne cikluse ili su oni postali iregularni. Potrebno je bolesnice upozoriti kako goserelin nije kontracepcijska metoda i da potrebno je koristiti druge metode kontracepcije kako bi izbjegle trudnoću.

Njegovo korištenje za vrijeme trudnoće je kontraindicirano, osim ako se ne koristi kao palijativno liječenje za uznapredovali karcinom dojke. Ukoliko se ovaj lijek koristi za vrijeme trudnoće ili bolesnica ostane trudna za vrijeme uzimanja gosere-

lina potrebno je s njom razgovarati o potencijalnim učincima na fetus. Postoji viši rizik za gubitak trudnoće s obzirom na hormonske promjene koje su izazvane ovim lijekom.. Prije samoga uzimanja i započinjanja terapije goserelinom potrebno je bolesnicama učiniti test na trudnoću.

Postoji značajno viši rizik za gubitak ploda prije same implantacije. Životinjski modeli su pokazali da goserelin prolazi kroz placentu. Korištenje goserelina za vrijeme organogeneze dovodi do veće incidencije malformacija .

Naravno, ne postoje podaci o učinku goserelina na ljudski fetus u kontroliranim uvjetima. S obzirom na navedeno ovaj lijek ima kategoriju D za trudnoću koja nam kaže da je to lijek koji je visoko rizičan ukoliko se uzima u trudnoći, te da može dovesti do fetalnih malformacija i ireverzibilnog oštećenja.

INHIBITORI AROMATAZE I TRUDNOĆA

Inhibitori aromataze u monoterapiji se ne daju kod bolesnica u premenopauzi. Kod bolesnica koje imaju vrlo visok rizik povrata bolesti daju se u kombinaciji sa goserelinom kao kompletna endokrina blokada, a na osnovu rezultata TEXT i SOFT studije. Kod zdravih žena inhibitori aromataze koriste se za stimulaciju rada jajnika, prilikom pripreme za potpomognutu oplodnju, no njihovo uzimanje za vrijeme same trudnoće je kontraindicirano.

Literatura

1. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. Oncologist. 2011;16(11):1547-51. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0121. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22020212; PMCID: PMC3233288.
2. Schuurman, T.N., Witteveen, P.O., van der Wall, E. *et al.* Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication?. *Breast Cancer Res Treat* 175, 17–25 (2019). https://doi.org/10.1007/s10549-019-05154-7
3. Schuurman, T.N., Witteveen, P.O., van der Wall, E. *et al.* Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication?. *Breast Cancer Res Treat* **175**, 17–25 (2019). https://doi.org/10.1007/s10549-019-05154-7
4. Koca E., Kuzan T. Y., Babacan T., Turkbeyler I. H., Sarici F., and Altundag K., Safety of tamoxifen during pregnancy: 3 case reports and review of the literature, *Breast Care*. (2013) **8**, no. 6, 453–454, https://doi.org/10.1159/000357321, 2-s2.0-84892417549.
5. Ishizuka S. and Satou S., A case of delivery of healthy infant in breast cancer patient incidentally treated with goserelin acetate and tamoxifen during pregnancy, *Breast Cancer*. (2016) **23**, no. 1, 164–166, https://doi.org/10.1007/s12282-013-0469-z, 2-s2.0-84952875882.
6. Vandenbroucke T., Verheecke M., Fumagalli M., Lok C., and Amant F., Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development, *The Lancet Child & Adolescent Health*. (2017) **1**, no. 4, 302–310, https://doi.org/10.1016/s2352-4642(17)30091-3, 2-s2.0-85034237123.

7. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL Jr, Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS; POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):923-32. doi: 10.1056/NEJMoa1413204. PMID: 25738668; PMCID: PMC4405231.

Nakladnik
HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, 10000 Zagreb

Za nakladnika
Akademik Dario Vretenar, glavni tajnik

Grafička urednica
Nina Ivanović

Naklada
200 primjeraka

Tisak
Stega tisak d.o.o.

Zagreb, rujan 2024.

ISSN 1849-5591