Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/mnlqgc3evy Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

ONKOFERTILITET KOD RAKA DOJKE

Ivan Bolanča[1], Iva Pitner[1], Ida Marija Šola[1],
Mateja Berović[1], Krunoslav Kuna[1]

[1] Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar
Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Sažetak

Ovaj rad analizira izazove i mogućnosti očuvanja plodnosti kod pacijentica s dijagnosticiranim rakom dojke, bolesti koja je najčešće dijagnosticirana među ženama diljem svijeta. Zahvaljujući napretku u medicinskim terapijama, stopa preživljenja pacijentica s rakom dojke znatno se povećala, što je otvorilo nova pitanja o dugoročnim učincima liječenja na kvalitetu života, posebno u pogledu očuvanja reproduktivnog zdravlja. Rad se bavi pregledom postojećih metoda očuvanja plodnosti, kao što su krioprezervacija jajnih stanica i embrija, upotreba GnRH agonista te krioprezervacija tkiva jajnika, s posebnim naglaskom na žene koje imaju genetske mutacije povezane s rakom dojke. Dodatno, razmatraju se prepreke u pristupu tim uslugama, uključujući financijske i organizacijske izazove, te se predlažu smjernice za poboljšanje pristupačnosti i kvalitete skrbi za ovu osjetljivu skupinu pacijentica.

Uvod

Rak dojke je vodeći uzrok raka među ženama diljem svijeta, a prema izvješćima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), incidencija ove bolesti nastavlja rasti. Trenutno, postoji više od 7,8 milijuna žena koje su unutar posljednjih pet godina dobile dijagnozu raka dojke, što predstavlja značajan teret za javnozdravstvene sustave diljem svijeta. Zahvaljujući napretku u liječenju, uključujući kirurške intervencije, kemoterapiju, radioterapiju i hormonsku terapiju, stope preživljavanja znatno su porasle, ali to je otvorilo nova pitanja o dugoročnim učincima liječenja, posebno u pogledu očuvanja reproduktivnog zdravlja.

Za mnoge žene u reproduktivnoj dobi, dijagnoza raka dojke dolazi u trenutku kada još uvijek planiraju ili nisu završile planiranu reprodukciju. S obzirom na to da liječenje karcinoma može ozbiljno ugroziti plodnost, postalo je ključno pitanje kako očuvati reproduktivne mogućnosti ovih pacijentica. Iako je svijest o važnosti očuvanja plodnosti sve veća, istraživanja pokazuju da mnoge pacijentice i dalje ne dobivaju adekvatne informacije o rizicima koje liječenje raka predstavlja za njihovu plodnost, niti o mogućnostima očuvanja plodnosti prije početka liječenja. Ovo

ukazuje na potrebu za većom edukacijom i informiranjem kako pacijentica, tako i zdravstvenih djelatnika koji su uključeni u njihovu skrb.

Rizici po plodnost uzrokovani liječenjem raka dojke

Liječenje raka dojke uključuje različite modalitete kao što su kemoterapija, radioterapija i hormonska terapija, a svaki od njih nosi određene rizike po plodnost.

Kemoterapija, koja je često prvi izbor u liječenju uznapredovalih oblika raka dojke, može imati posebno štetne učinke na jajne stanice i ovarijsku rezervu. Alkilirajući agensi, kao što su ciklofosfamid i ifosfamid, izravno oštećuju DNK u stanicama jajnika, što dovodi do smanjenja broja jajnih stanica i potencijalnog razvoja primarne ovarijske insuficijencije (POI). Ovaj gubitak ovarijske funkcije ne samo da smanjuje šanse za trudnoću, već također može dovesti do ranije menopauze, što ima dalekosežne posljedice za opće zdravlje žene, uključujući povećan rizik od osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti.

Radioterapija, iako se rjeđe primjenjuje kod raka dojke u usporedbi s kemoterapijom, također može imati značajne štetne učinke ako je usmjerena na područje zdjelice. Doza zračenja i veličina ozračenog područja izravno utječu na stupanj oštećenja jajnika. Akutno oštećenje jajnika može se manifestirati kao trenutni gubitak funkcije, dok se kronična oštećenja mogu razvijati postupno, dovodeći do smanjenja ovarijske funkcije tijekom vremena. Radioterapija također može utjecati na hipotalamo-hipofizno-jajničnu os, što dodatno komplicira procjenu reproduktivnog potencijala pacijentica nakon završetka liječenja.

Hormonska terapija, koja je standardna za pacijentice s hormonski ovisnim rakom dojke, uključuje dugotrajnu primjenu lijekova poput tamoksifena ili inhibitora aromataze. Ovi lijekovi djeluju na način da blokiraju učinke estrogena na stanice raka dojke, čime se smanjuje rizik od ponovne pojave bolesti. Međutim, dugotrajna primjena ovih lijekova može odgoditi mogućnost trudnoće za nekoliko godina, što predstavlja značajan izazov za žene koje planiraju trudnoću u kasnijoj reproduktivnoj dobi. Iako tamoksifen ima zaštitnu ulogu protiv razvoja raka dojke, istraživanja pokazuju da može imati potencijalne negativne učinke na kvalitetu endometrija, što može smanjiti stopu implantacije embrija nakon IVF-a.

Opcije za očuvanje plodnosti prije liječenja

Za žene koje se suočavaju s dijagnozom raka dojke, odabir prave metode očuvanja plodnosti može biti presudan za ostvarenje budućih reproduktivnih ciljeva. Mogućnosti uključuju krioprezervaciju embrija, jajnih stanica, tkiva jajnika te primjenu GnRH agonista tijekom kemoterapije.

1. Krioprezervacija embrija smatra se zlatnim standardom u očuvanju plodnosti i ima najvišu stopu uspjeha u postizanju trudnoće nakon liječenja. Ovaj postupak uključuje stimulaciju jajnika kako bi se dobio veći broj jajnih stanica koje se zatim oplode sjemenom i zamrzavaju kao embriji. Prednost ove metode je visoka stopa preživljavanja embrija nakon odmrzavanja i visoka stopa uspješne implantacije. Ipak, ovaj postupak zahtijeva prisutnost partnera ili korištenje sjemena donora, što može predstavljati etičke i emocionalne izazove za pacijentice koje nisu spremne na takve odluke u trenutku dijagnoze.

2. Krioprezervacija jajnih stanica je alternativa za žene koje nemaju partnera ili ne žele koristiti donaciju sjemena. Ovaj postupak također uključuje stimulaciju jajnika, prikupljanje jajnih stanica i njihovu krioprezervaciju. Ova metoda pruža veću fleksibilnost jer pacijentica ne mora odmah odlučiti o partnerstvu ili donaciji sjemena, no stopa uspjeha nakon odmrzavanja i oplodnje jajnih stanica je nešto niža u usporedbi s krioprezervacijom embrija. Unatoč tome, krioprezervacija jajnih stanica predstavlja važnu opciju za žene koje žele očuvati svoju plodnost, a nemaju trenutačne planove za obitelj.

3. Krioprezervacija tkiva jajnika je novija metoda koja omogućuje očuvanje plodnosti i hormonalne funkcije jajnika. Ovaj postupak uključuje kirurško uklanjanje dijela ili cijelog jajnika prije početka liječenja. Tkivo se zamrzava i kasnije se može ponovno implantirati, čime se obnavlja ovarijska funkcija. Ova metoda može biti posebno korisna za pacijentice koje nemaju dovoljno vremena za odgađanje liječenja. Međutim, treba uzeti u obzir rizik od ponovnog uvođenja malignih stanica prilikom implantacije tkiva, osobito kod pacijentica s BRCA mutacijama.

4. Upotreba GnRH agonista tijekom kemoterapije je metoda koja ima za cilj zaštititi jajnike od oštećenja. GnRH agonisti djeluju tako da privremeno suprimiraju funkciju jajnika, smanjujući njihovu osjetljivost na kemoterapijske agense. Iako postoje dokazi da upotreba GnRH agonista može smanjiti rizik od primarne ovarijske insuficijencije, njihova učinkovitost još uvijek nije u potpunosti potvrđena. Ova metoda može biti korisna kao dodatna mjera zaštite uz druge metode očuvanja plodnosti, posebno kod pacijentica koje ne mogu odgoditi početak liječenja.

Preimplantacijsko genetsko testiranje

Za žene koje nose genetske mutacije poput BRCA1 i BRCA2, rizik od razvoja raka dojke i jajnika značajno je povećan. U tim slučajevima, preimplantacijsko genetsko testiranje (PGT-M) može igrati ključnu ulogu u smanjenju rizika prijenosa ovih mutacija na potomstvo. PGT-M omogućuje selekciju embrija bez prisutnosti ovih mutacija, čime se smanjuje rizik od nasljednog raka u budućim generacijama.

Primjena PGT-M postala je sve uobičajenija zbog napretka u tehnologiji genetskog testiranja. Postupak uključuje biopsiju embrija u fazi blastociste, što omogućuje analizu DNK i identifikaciju specifičnih mutacija. Iako postupak donosi niz prednosti, uključujući smanjenje rizika od nasljednih bolesti, on također povećava složenost i troškove IVF postupka. Dodatno, PGT-M nije bez rizika; iako su rizici minimalni, postoji mogućnost da biopsija može negativno utjecati na sposobnost embrija da se implantira i razvija u trudnoći.

Jedan od izazova PGT-M je i etička dilema koja se postavlja pred pacijentice. Odabir embrija bez mutacija može se činiti jednostavnom odlukom s medicinske perspektive, no za mnoge žene i parove ovo može biti emocionalno složen proces. Odluka o korištenju PGT-M također može ovisiti o kulturnim, vjerskim i osobnim uvjerenjima pacijentica, što zahtijeva pažljivo savjetovanje i podršku od strane medicinskog tima.

Plodnost nakon liječenja raka dojke

Pitanje plodnosti postaje iznimno važno za žene nakon što završe liječenje raka dojke. Iako je preporuka da se krioprezervacija jajnih stanica ili embrija provede prije početka kemoterapije, mnoge pacijentice nisu u mogućnosti iskoristiti ovu opciju zbog hitnosti liječenja, nedostatka informacija ili financijskih prepreka. Osim toga, emocionalni šok koji dolazi s dijagnozom raka često ostavlja pacijentice preplavljene, što može otežati donošenje odluka o očuvanju plodnosti u tako kritičnom trenutku.

Procjena ovarijske rezerve postaje ključna za određivanje mogućnosti za trudnoću nakon završetka liječenja. Testovi rezerve jajnika kao što su razina anti-Müllerovog hormona (AMH) i broj antralnih folikula (AFC) pružaju uvid u preostalu funkciju jajnika i potencijal za plodnost. Iako povrat menstruacije može biti ohrabrujući znak, važno je napomenuti da menstruacija nije uvijek pouzdan pokazatelj očuvane plodnosti, jer žene s vrlo niskom ovarijskom rezervom također mogu imati redovite menstrualne cikluse.

Za pacijentice koje su doživjele značajan pad ovarijske rezerve ili su razvile primarnu ovarijsku insuficijenciju, postoji niz alternativnih opcija za ostvarenje majčinstva. Donacija jajnih stanica ili embrija, te adopcija predstavljaju vrijedne mogućnosti za žene koje se suočavaju s neplodnošću nakon liječenja. Ove opcije omogućuju pacijenticama da ostvare svoje roditeljske ciljeve, unatoč gubitku vlastitih reproduktivnih sposobnosti. Važno je da se pacijentice pravovremeno informiraju o svim dostupnim opcijama kako bi mogle donijeti informirane odluke koje su u skladu s njihovim životnim ciljevima i vrijednostima.

Zaključak

Rak dojke, kao najčešći maligni tumor kod žena, predstavlja značajan izazov ne samo u smislu preživljavanja, već i u očuvanju kvalitete života nakon liječenja.

Očuvanje plodnosti postaje ključno pitanje za žene u reproduktivnoj dobi koje se suočavaju s ovom dijagnozom. Unatoč dostupnim metodama za očuvanje plodnosti, kao što su krioprezervacija jajnih stanica, embrija i tkiva jajnika te upotreba GnRH agonista, još uvijek postoje značajne prepreke u pristupu tim uslugama.

Poboljšanje pristupačnosti i kvalitete skrbi za pacijentice s rakom dojke zahtijeva koordiniran pristup koji uključuje edukaciju zdravstvenih djelatnika, širenje dostupnosti informacija i financijske pomoći, te razvoj formalnih programa za očuvanje plodnosti u bolnicama i klinikama. Kroz ove napore možemo osigurati da žene koje prežive rak dojke ne budu samo izliječene od bolesti, već i podržane u njihovim naporima da ostvare svoje reproduktivne ciljeve.

Literatura

1. World Health Organization. Breast cancer fact sheet. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer. Accessed 25 August 2024.
2. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. Nat Rev Cancer 2014;14(1):61-70.
3. Young K, Shliakhtsitsava K, Natarajan L, Myers E, Dietz AC, Gorman JR, et al. Fertility counseling before cancer treatment and subsequent reproductive concerns among female adolescent and young adult cancer survivors. Cancer 2019;125(6):980-9.
4. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol 2013;14(9):873-81.
5. Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: a report from the St. Jude lifetime cohort. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(7):2242-50.
6. Levine JM, Whitton JA, Ginsberg JP, Green DM, Leisenring WM, Stovall M, et al. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study: NSPM and Reproductive Implications. Cancer 2018;124(5):1044-52.
7. 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. J Clin Oncol 2018;36(19):1994-2001.
8. Palinska-Rudzka KE, Ghobara T, Parsons N, Milner J, Lockwood G, Hartshorne GM. Five-year study assessing the clinical utility of anti-Müllerian hormone measurements in reproductive-age women with cancer. Reprod Biomed Online 2019;39(4):712-20.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril 2019;112(6):1022-33.
10. Kasum M, von Wolff M, Franulić D, Čehić E, Klepac-Pulanić T, Orešković S, et al. Fertility preservation options in breast cancer patients. Gynecol Endocrinol 2015;31:846-51.

11. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. N Engl J Med 2017;377(17):1657-65.
12. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. J Clin Oncol 2018;36(19):1981-90.
13. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. Hum Reprod 2017;32:1033-45.
14. Sciorio R, Anderson RA. Fertility preservation and preimplantation genetic assessment for women with breast cancer. Cryobiology 2020;92:1-8.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. Fertil Steril 2018;109(3):429-36.
16. Chan JL, Johnson L NC, Efymow BL, Sammel MD, Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. J Assist Reprod Genet 2015;32(10):1537-45.
17. Moravek MB, Confino R, Smith KN, Kazer RR, Klock SC, Lawson AK, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. Fertil Steril 2018;109(2):349-55.
18. Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer: a prospective nationwide Swedish multicenter study. Hum Reprod 2020;35(4):929-38.
19. Omesi L, Narayan A, Reinecke J, Schear R, Levine J. Financial assistance for fertility preservation among adolescent and young adult cancer patients: a utilization review of the Sharing Hope/LIVESTRONG Fertility Financial Assistance Program. J Adolesc Young Adult Oncol 2019;8(5):554-9.