Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/mjrl3uodn9 Prihvaćeno za tisak: 30. kolovoza 2024.

TRUDNOĆA NAKON PREBOLJELOG RAKA DOJKE

Marijana Jazvić[1], Mirela Kekić[1], Željko Soldić[1], Kristina Urch[1], Ana Fröbe[1,2]

[1] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
[2] Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Sažetak

Premenopauzalne žene čine oko 15-25% svih bolesnica s rakom dojke, a 7-8% bolesnica mlađe je od 40 godina. Liječenje ranog raka dojke sve je uspješnije, a poznato je i da se znatno podigao prosjek dobi prve trudnoće. Stoga je sve važnije pitanje očuvanja plodnosti kod žena koje obole od raka dojke, a moraju proći onkološko liječenje. Dostupne metode očuvanja plodnosti uključuju krioprezervaciju oocita i/ili embrija, supresiju funkcije jajnika analozima GnRH-a i transplantaciju tkiva jajnika.

Trudnoće i porođaji, prema dostupnim podacima, nisu povećali rizik od povrata bolesti niti imaju negativan utjecaj na ishod bolesti, neovisno o hormonskom statusu tumora. Zabilježen je veći rizik od komplikacija tijekom trudnoće i pri porođaju, ali rizik od malformacija ploda bio je jednak onom u općoj populaciji. Multicentrična, prospektivna POSITIVE studija (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsIVE breast cancer) pokušava dati odgovor na pitanje sigurnosti privremenog prekida endokrine terapije radi pokušaja ostvarivanja trudnoće u premenopauzalnih žena s hormon ovisnim rakom dojke, a dosadašnji rezultati su ohrabrujući.

Ključne riječi: rak dojke; očuvanje plodnosti; trudnoća

Liječenje raka dojke i utjecaj na plodnost

Rak dojke globalni je javnozdravstveni problem, s gotovo 2,3 milijuna novodijagnosticiranih bolesnica na godišnjoj razini u svijetu. Posljednjih godina posebno se prati porast incidencije raka dojke među mladim ženama. Razlozi su složeni i mogu uključivati kombinaciju više čimbenika, kao što su promjena načina života, izloženost rizičnim okolišnim čimbenicima, hormonski utjecaji i genetska predispozicija. Liječenje raka kemoterapijom i/ili radioterapijom može dovesti do štetnih učinaka na reproduktivni sustav, do smanjene plodnosti ili čak do trajne neplodnosti. Gotovo 50% mladih žena s rakom dojke želi imati dijete, međutim tek 5-8% njih ostvari

trudnoću. Uzrok tome su: štetni utjecaj specifičnog onkološkog liječenja (kemoterapija, dugotrajna hormonska terapija, radioterapija) na plodnost žene, dob prilikom postavljanja dijagnoze, nedostupnost metoda koje čuvaju plodnost te, naposljetku, strah bolesnica i njihovih liječnika. U kliničkim uputama i relevantnim smjernicama sve se više naglašava važnost ove teme i preporučuje se da se pitanje očuvanja plodnosti postavi svakoj bolesnici u reproduktivnoj dobi s ranim rakom dojke neovisno o imunofenotipu bolesti, što ranije i, naravno, prije početka liječenja. Samo na vrijeme i potpuno informirane bolesnice mogu donijeti odluku o tom važnom pitanju. Štetni učinci kemoterapije na gonadalnu funkciju ovise o dobi bolesnice, vrsti kemoterapije, ukupnoj dozi citostatika te broju ciklusa liječenja. Uloženi su napori da se ublaži utjecaj liječenja raka dojke na plodnost, kao što su metode očuvanja plodnosti.

Metode očuvanja plodnosti

Metode očuvanja plodnosti uključuju postupke poput zamrzavanja jajne stanice ili embrija, odnosno zamrzavanja tkiva jajnika prije podvrgavanja liječenju raka. Međutim te opcije nisu uvijek izvedive ili dostupne svim bolesnicima, a stope uspjeha mogu varirati. Krioprezervacija embrija jedna je od metoda očuvanja plodnosti. Uključuje oplodnju jajnih stanica spermom kako bi se stvorili embriji, koji se zatim zamrzavaju i pohranjuju za buduću upotrebu. Krioprezervacija oocita metoda je koja se najčešće koristi, a kojom se zamrzavaju neoplođena jajašca umjesto embrija. Tom metodom omogućuje se ženama da sačuvaju svoje jajne stanice bez potrebe za partnerom i može se riješiti etičke probleme povezane s krioprezervacijom embrija. Međutim tehnike krioprezervacije oocita povijesno su bile manje uspješne od krioprezervacije embrija, iako je posljednjih godina postignut napredak. U retrospektivnoj opservacijskoj studiji iz 2018. Cobo i suradnici pokazali su povezanost između dobi prilikom prikupljanja oocita i smanjenog broja vitrificiranih oocita. Naime učinkovitost krioprezervacije oocita ili embrija koja dovodi do uspješne trudnoće direktno je povezana s brojem kolektiranih oocita ili embrija. Napredak u tehnologiji uvelike je poboljšao stopu uspješnosti tih postupaka pružajući više reproduktivnih mogućnosti i za pojedince i za parove. Treća metoda očuvanja plodnosti je krioprezervacija tkiva jajnika. On podrazumijeva zamrzavanje i pohranjivanje kirurški izvađenog tkiva jajnika za potencijalnu transplantaciju. Transplantacija svježeg tkiva jajnika korištenjem autotransplantata ili tkiva donora jedna je od novijih metoda s potencijalom očuvanja plodnosti i hormonske funkcije. Učinkovitost krioprezervacije tkiva jajnika proučavana je u metaanalizi Khattake i suradnika iz 2022. godine. Retrospektivno je analizirano 20 studija s ukupno 568 bolesnica. Cilj te metaanalize bio je procijeniti stope ishoda plodnosti i endokrine ishode transplantacije jajnika. Ukupna stopa trudnoće nakon transplantacije smrznutog tkiva jajnika bila je 37%

(95%-tni CI: 32-43%). Stopa živorođenih bila je 28% (95%-tni CI: 24-34%), a ukupna stopa pobačaja nakon transplantacije bila je 37% (95%-tni CI: 30-46%). Ipak, valja naglasiti da su razine dokaza niže kod krioprezervacije tkiva jajnika. Nadalje, postoje potencijalni rizici povezani s postupkom krioprezervacije tkiva jajnika. Uklanjanje tkiva jajnika zahtijeva laparoskopiju, a postupak transplantacije zahtijeva drugu operaciju. Dodatan su rizik potencijalne metastaze u jajnicima.

Sigurnost metoda krioprezervacije

Metaanaliza iz 2022. autora Arecca i suradnika uključila je 15 studija s 4.643 bolesnice. Uključene studije ispitivale su metode očuvanja plodnosti i njihove utjecaje na ishode bolesnica s rakom dojke. U 11 studija sudjelovale su bolesnice s rakom dojke kod kojih je bila učinjena kontrolirana stimulacija jajnika (COS) sa svrhom očuvanja plodnosti prije početka kemoterapije. Preostale 4 studije usredotočile su se na sigurnost tehnologije potpomognute oplodnje (ART) nakon završetka liječenja protiv raka. Žene koje su bile podvrgnute COS-u imale su smanjeni rizik od recidiva u usporedbi s onima kod kojih nisu provedene mjere za očuvanje plodnosti prilikom dijagnoze. Relativni rizik (RR) za recidiv bio je 0,58, s 95%-tnim intervalom pouzdanosti (CI) 0,46 -0,73. Slično, rizik od smrtnosti bio je smanjen za žene koje su bile podvrgnute COS-u, s RR-om od 0,54 i 95%-tnim Cl-jem 0,38 - 0,76. Nije uočen štetan učinak COS-a na preživljenje bez neželjenih dogadaja (EFS). Omjer rizika (HR) za EFS bio je 0,76, s 95%-tnim Cl 0,55 -1,06. Žene s bolešću s pozitivnim hormonskim receptorima koje su podvrgnute COS-u pokazale su bolje rezultate u pogledu EFS-a. HR za EFS bio je 0,36, s 95%- tnim Cl 0,20-0,65. Žene koje su bile izložene ART-u nakon završetka liječenja protiv raka pokazale su tendenciju boljih ishoda u relativnom riziku za recidiva (RR 0,34,95%-tni CI 0,17-0,70) i EFS (HR 0,43, 95%-tni CI 0,17 - 1,11) u usporedbi s onima koje nisu bile izložene ART-u.

Supresija funkcije jajnika primjenom GnRHa-a tijekom kemoterapije

Primjena GnRHa-a u žena u premenopauzi koje su liječene (neo)adjuvantnom kemoterapijom za rani rak dojke proučavana je u *metaanalizi Lambertinija i suradnika objavljenoj 2017.* godine. Cilj primjene GnRHa-a jest očuvanje funkcije jajnika i plodnosti, a mehanizam djelovanja GnRHa-a u očuvanju funkcije jajnika i dalje je tema rasprave. Cilj navedene metaanalize bio je razjasniti je li taj pristup učinkovit i siguran u smislu smanjenja rizika od preuranjene insuficijencije jajnika (POI) i poboljšanja stopa trudnoće nakon liječenja. Analizirani su podaci iz ispitivanja koja su randomizirala žene s ranim rakom dojke u predmenopauzi u skupinu koja je primala samo kemoterapiju ili u skupinu koja je primala kemoterapiju u kombinaciji s istodobnom primjenom GnRHa-a. Primarni ciljevi bile su stope POI-ja i stopa trudnoća nakon liječenja. Sekundarni ciljevi uključivali su preživljenje bez bolesti i ukupno

preživljenje. Stopa POI-ja u skupini koja je primala GnRHa terapiju uz kemoterapiju bila je 14,1%, dok je u kontrolnoj skupini koja je primala samo kemoterapiju iznosila 30,9%. Među bolesnicama koje su primale kemoterapiju uz GnRHa 10,3% imalo je barem jednu trudnoću nakon liječenja, dok je samo 5,5% bolesnica u kontrolnoj skupini imalo trudnoću nakon liječenja. Omjer stope incidencije bio je 1,83, što ukazuje na veću vjerojatnost trudnoće nakon liječenja u skupini koja je primala GnRHa u usporedbi s kontrolnom skupinom. Primarni cilj postignut je dokazivanjem statistički značajnog smanjenja pojave POI-ja godinu dana nakon završetka citotoksične terapije. Stopa POI-ja smanjila se s 25,9% na 8,9%. Postojala je zabrinutost oko toga može li GnRHa utjecati na ishode bolesti kod bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima. Ažurirani rezultati istraživanja nakon praćenja od 12,4 godine pokazali su da nije bilo statistički značajnih razlika u 12-godišnjim stopama DFS-a i OS-a između skupine koja je primala GnRHa i kontrolne skupine. Čak ni kod bolesnica s hormonski ovisnim rakom dojke rezultati ispitivanja nisu pokazali značajne razlike u DFS-u i OS-u između skupine koja je primala GnRHa i kontrolne skupine. Navedeni rezultati sugeriraju da je uporaba GnRHa-a tijekom kemoterapije kod bolesnica s rakom dojke u predmenopauzi, uključujući one s hormonski ovisnim tumorima, sigurna u smislu očuvanja funkcije jajnika i ne utječe negativno na tijek bolesti.

Privremeni prekid endokrine terapije i trudnoća

U žena s ranim hormon ovisnim rakom dojke zabrinutost da bi kasnija trudnoća mogla povećati rizik od recidiva raka dojke može utjecati na odluke o trudnoći. Donošenje odluke dodatno je kompliciranо spoznajom da adjuvantna endokrina terapija u trajanju od 5 do 10 godina značajno smanjuje rizik od recidiva. Međutim, retrospektivni podaci pokazuju da trudnoća nakon liječenja raka dojke nije povezana s lošijim ishodom bolesti.

POSITIVE studija istražuje mogućnost privremenog prekida endokrine terapije radi pokušaja ostvarivanja trudnoće u predmenopauzalnih žena u s hormon ovisnim rakom dojke. Studija je međunarodna, multicentrična, pokrenuta od strane istraživača Međunarodne grupe za proučavanje raka dojke i suradničke skupine povezane s Breast International Group za klinička ispitivanja u onkologiji. Uključuje ispitanike iz 116 centara u 20 zemalja na 4 kontinenta. U studiju su uključivane žene dobi od 42 godine ili mlađe, sa stadijem I, II ili III raka dojke pozitivnog na hormonske receptore, koje su dobivale adjuvantnu endokrinu terapiju najmanje 18 mjeseci, a ne više od 30 mjeseci, a koje su željele privremeno prekinuti endokrinu terapiju kako bi pokušale zatrudnjeti. Bolesnice su mogle prethodno primiti kemoterapiju, sa ili bez očuvanja plodnosti i nisu smjele imati klinički dokazan recidiv. Prema protokolu studije bolesnice su endokrinu terapiju morale prekinuti 1 mjesec prije uključivanja u studiju. Vanjsku kontrolnu kohortu činile su 1499 bolesnice iz SOFT-a i TEXT3 studija (obje su dizajnirane za usporedbu različitih adjuvantnih endokrinih

strategija u žena u predmenopauzi s rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore) koje bi bile kandidati za uključivanje u POSITIVE studiju. Primarni cilj bio je broj slučajeva raka dojke (definiran kao ipsilateralna ili lokoregionalna invazivna bolest, udaljeni recidiv ili kontralateralni invazivni rak dojke) opaženih tijekom perioda praćenja. Unaprijed određene krajnje točke od vremena do događaja bile su nepostojanje pojave raka dojke i ponovna pojava raka dojke na udaljenom mjestu. Sekundarne ciljevi uključuju ostvarivanje začeća i trudnoće, ishodi trudnoće i poroda, dojenje, korištenje potpomognute reproduktivne tehnologije, nastavak endokrine terapije i pojavu udaljenih recidiva. U trenutnom ispitivanju zapažena su 44 slučaja raka dojke tijekom 1638 pacijent-godina praćenja, rezultat koji je bio blizu, ali ne i premašio sigurnosni prag primarne analize od 46 događaja raka dojke tijekom 1600 pacijent-godina. Osim toga, trogodišnje kumulativne incidencije slučajeva raka dojke i udaljenih recidiva (8,9% odnosno 4,5%) bile su slične onima u vanjskoj kontrolnoj kohorti. Ovi rezultati sugeriraju da iako endokrina terapija u razdoblju od 5 do 10 godina znatno poboljšava ishode bolesti u pacijentica s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore čini se da privremeni prekid terapije radi pokušaja trudnoće nije imao značajan negativan kratkoročni učinak. U dosad analiziranim podacima, gotovo tri četvrtine žena imale su barem jednu trudnoću, od kojih se većina (70,5%) dogodila unutar 2 godine nakon uključivanja u studiju. Više od 40% žena koristilo je metode potpomognute oplodnje tijekom ispitivanja. Ovako visok postotak može se djelomično pripisati praksi korištenja jajnih stanica ili embrija koji su pohranjeni prije gonadotoksičnog liječenja. Među ženama koje su koristile metode očuvanje plodnosti pri dijagnozi raka dojke ili koje su podvrgnute ART-u nakon uključivanja u studiju najčešće korištene metode su: stimulacija jajnika za krioprezervaciju embrija/oocita (36%), stimulacija jajnika za IVF (16%) i prijenos krioprezerviranog embrija (14%). Gledajući karakteristike bolesnica, žene koje su bile podvrgnute krioprezervaciji embrija ili jajnih stanica najčešće su prethodno dobivale adjuvantne kemoterapije (71%). Žene koje su bile podvrgnute prijenosu krioprezerviranog embrija vjerojatnije su imale 35 ili više godina (76%), imale su pozitivne limfne čvorove (44%) i dobivale su prethodno adjuvantnu kemoterapiju (71%). One koje su bile podvrgnute stimulaciji jajnika za IVF imale su veću vjerojatnost da su starije (71%). Osim toga, prijenos krioprezerviranog embrija bio je jedini modalitet značajno povezan s većim izgledima za trudnoću, pri čemu su žene koje su bile podvrgnute postupku imale 2,41 veće izglede za trudnoću u odnosu na one koje su bile podvrgnute drugom ART postupku (1,8 veći izgledi) ili bez ART-a (1,41), bez utjecaja na njihovu prognozu raka dojke. Neovisno o korištenju ART-a, mlađa dob (mlađa od 35 u odnosu na 35-39 i 40-42 godine) povezana je s 50% odnosno 84% većim izgledima za trudnoću.

Važno je naglasiti da ova studija unapređuje naše spoznaje o trudnoći nakon ranog raka dojke na temelju dva glavna čimbenika: uključene su samo žene s hor-

mon ovisnim tumorima koje su privremeno prekinule endokrinu terapiju kako bi pokušale ostvariti trudnoću, a učinak privremenog prekida endokrine terapije proučavan je prospektivno.

Prethodne retrospektivne studije koje su uključivale heterogene populacije bolesnica nisu pokazale jasne dokaze lošijeg preživljavanja među ženama koje su zatrudnjele ili rodile živo dijete nakon raka dojke nego među onima koje nisu kasnije zatrudnjele ili rodile živo dijete. U meta-analizi koja je uključivala više od 112 000 pacijentica s rakom dojke, preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje bilo je više među onima koje su zatrudnjele (7505 žena) nego među onima koje nisu zatrudnjele.

Literatura

1. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer inci- dence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a popula- 2 Latif S, Perveen S, Iqbal M, Ahmed T, Moula Bux K, Jafri SNA. Epidemiology of Carci- tion-based study. Lancet Oncol. 2017;18(12):1579-1589. doi:10.1016/S1470-2045(17)30677-0 noma Breast in Young Adolescence Women. Cureus. 2022;14(3):e23683. Published 2022 Mar 31. doi:10.7759/cureus.23683 3 Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer. 2012;118(6):1710-1717. doi:10.1002/cncr.26459
2. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Criti- cal Review of the Evidence. JNCI Cancer Spectr. 2019;3(1):pkz008. Published 2019 Apr 9. doi:10.1093/jncics/pkz008
3. Wang Y, Anazodo A, Logan S. Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients. Psychooncology. 2019;28(3):459-467. doi:10.1002/pon.4961
4. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preserva- tion treatment?. Hum Reprod Update. 2017;23(4):433-457. doi:10.1093/humupd/dmx009 7. Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A. Fertility Preservation and Long-Term Monitoring of Gonadotoxicity in Girls, Adolescents and Young Adults Undergoing Cancer Treat- ment. Cancers (Basel). 2021;13(2):202. Published 2021 Jan 8. doi:10.3390/cancers 13020202 8. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertili- ty preservation: factors related to IVF outcomes. Hum Reprod. 2018;33(12):2222-2231. doi:10.1093/humrep/dey321
5. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2022;37(5):954-968.doi:10.1093/humrep/deac035 10. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020;10:574669. Published 2020 Oct 7. doi:10.3389/fonc.2020.574669

6. Khattak H, Malhas R, Craciunas L, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue trans- plantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis [published correction appears in Hum Reprod Update. 2022 Mar 14;:]. Hum Reprod Update. 2022;28(3):400-416. doi:10.1093/humupd/dmac003017-4595-2
7. von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. Arch Gynecol Obstet. 2018 Jan;297(1):257-267. doi: 10.1007/s00404-017-4595-2. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29181578; PMCID: PMC5762782.
8. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, et al. Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. Cancer Treat Rev. 2017;59:61-70. doi:10.1016/j.ctrv.2017.07.001 9.
9. Venturelli M, Guaitoli G, Omarini C, Moscetti L. Spotlight on triptorelin in the treatment of premenopausal women with early-stage breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press). 2018 Mar 6;10:39-49. doi: 10.2147/BCTT.S137508. PMID: 29551913; PMCID: PMC5844254.
10. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Sytematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2021;39(29):3293-3305. doi:10.1200JCO.21.00535
11. Lambertini M, Di Maio M, Poggio F, et al. Knowledge, attitudes and practice of phy sicians towards fertility and pregnancy-related issues in youngBRCA-mutated breat cancer patients. Reprod Biomed Online. 2019;38(5):835-844. doi:10.1016/j.rbmo.2018.11.031 18. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1645-1656. doi:10.1056/NEJ Moa2212856
12. Perachino M, Poggio F, Arecco L, et al. Update on Pregnancy Following Breast Cancer Di- agnosis and Treatment. Cancer J. 2022;28(3):176-182. doi:10.1097/PPO.0000000000000599