



РАК ДОЈКЕ И ТРУДНОЋА



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА



ИНСТИТУТ ЗА ОНКОЛОГИЈУ
И РАДИОЛОГИЈУ СРБИЈЕ

РАК ДОЈКЕ И ТРУДНОЋА

Аутор:

Прим. др сци.мед. др Снежана Шушњар

Уредник:

Др. сци. мед. др Ана Јовићевић

Издавач:

Институт за онкологију и радиологију Србије

Покровитељ:

Министарство здравља Републике Србије

Лектура:

Ана Ивковић

Прелом:

Наташа Ковачевић

ISBN-978-86-80401-40-9



РАК ДОЈКЕ И ТРУДНОЋА

Снежана Шушњар

2021.

САДРЖАЈ

УВОД	4
РАК ДОЈКЕ	5
Епидемиолошки подаци	5
Колико је чест рак дојке код младих жена?	5
Да ли је рак дојке код младих жена агресивнији у поређењу са старијим женама?	6
ЛЕЧЕЊЕ РАКА ДОЈКЕ	7
Да ли се лечење раног рака дојке младих жена разликује од старијих жена?	7
Шта је адјувантна хормонска терапија?	8
Шта је адјувантна хемиотерапија?	10
РАК ДОЈКЕ КОД НОСИОЦА ШТЕТНИХ МУТАЦИЈА НА BRCA1 И BRCA2 ГЕНИМА	11
Шта је наследни рак дојке?	11
У чему је значај штетних мутација на BRCA1/2 генима?	12
Како се детектују наследне мутације ?	12
Да ли је лечење рака дојке код пацијената са штетним BRCA мутацијама другачије?	14
ОНКОЛОШКО ЛЕЧЕЊЕ И РИЗИК ОД НЕПЛОДНОСТИ	15
Како онколошка терапија може да узрокује неплодност?	15
Која онколошка терапија може да узрокује стерилитет?	16
Колики је ризик од неплодности после лечења хемиотерапијом?	17
Да ли неплодност изазвана применом хемиотерапије може да се предупреди?	18

САДРЖАЈ

ТРУДНОЋА НАКОН ЛЕЧЕЊА РАКА ДОЈКЕ	20
Да ли трудноћа додатно повећава ризике од повратка ХР позитивног рака дојке?	20
Да ли је трудноћа безбедна и код жена са дијагнозом рака дојке носиоца штетних BRCA 1/2 мутација?	21
Колико треба да прође времена од операције до трудноће?	22
Колико времена треба да прође после примене онколошке терапије до трудноће?	22
Да ли се саветује дојење?	22
Да ли се адјувантна хормонска терапија може раније прекинути зарад трудноће?	23
ДИЈАГНОЗА МАЛИГНИТЕТА У ТРУДНОЋИ	25
Колико је честа дијагноза малигне болести у трудноћи?	25
Да ли је прекид трудноће неминован?	25
Која онколошка терапија је дозвољена у трудноћи?	26
Да ли је безбедно да се прима хемиотерапија ако се доји дете?	27
Који је циљ лечења малигног тумора у трудноћи и да ли је то безбедно по бебу?	27
Амбуланта за онкофертилитет у Институту за онкологију и радиологију Србије	28
Скраћенице	30

УВОД

Рак дојке је најучесталија малигна болест код жена и, иако се ризик за појаву рака дојке повећава са старењем, рак дојке је најучесталији малигнитет и код млађих жена. Око 10% жена код којих се дијагностикује рак дојке млађе је од 40 година и оне чине посебну популацију која се посебно и посматра због тога што деле сличне проблема, а један од њих је и могућност рађања.

Онкофертилитет је једна релативно нова област у онкологији која сагледава могућности рађања код младих жена и мушкараца који оболе од неке малигне болести и којима предстоји лечење тумора. Једно од важних питања ових младих људи јесте да ли након лечења болести могу да имају потомство. Све досадашње анкете говоре у прилог томе да су они веома заинтересовани да разговарају о ризцима да остану неплодни и могућностима заштите плодности у тренутку када се суочавају са дијагнозом малигне болести. Трудноћа након лечења рака дојке у раном стадијуму код младих жена је посебно сагледана последњих година и данас постоје веома поуздани докази да она не повећава додатно ризике од повратка рака дојке у овој популацији жена.

Такође, последњих година акумулирало се знање и искуство о могућностима дијагностике малигну болести код трудница и лечења малигнитета применом различитих модалитета онколошке терапије. Рак дојке је најучесталији малигнитет који се дијагностикује у трудноћи и данас постоје смернице како се у овој ситуацији збрињава трудница и плод, а да се избегне конфликт интереса који постоји између њих.

Данас постоји јасан тренд да се жене одлучују да одлажу трудноћу за касније углавном у жељи да заврше школовање и започну пословну каријеру. Нажалост, неке од њих суочиће се са дијагнозом рака дојке пре него што успеју да остваре своје планове у вези са материнством. Ова брошура посвећена је сагледавању проблема везаних за могућност рађања и заштиту плодности код ових младих жена, као и све учесталијој појави рака дојке током трудноће. Такође, у овој брошури представимо најновије онколошке ставове у овој области, нарочито када је у питању лечење карцинома дојке.

Епидемиолошки подаци

Колико је чест рак дојке код младих жена?

Рак дојке је најчесталији малигнитет код жена у свету и код нас. Према најновијим подацима глобалне статистике малигнитета (GLOBOCAN 2020), сваке године у свету од рака дојке оболи више од 2 милиона жена, а према подацима Регистра за рак Института за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“ у Србији се сваке године дијагностикује око 4600 жена са раком дојке, што чини скоро четвртину свих малигних тумора који се откривају у женској популацији. Највећи ризик за појаву рака дојке, поред женског пола, носи животна доба: ризик се повећава са годинама старости. Међутим, рак дојке може да се јави и код младих жена: око 7% жена са новооткривеним раком дојке старости је до 40 година, а статистички подаци говоре да је популација најмлађих жена, млађих од 35 година, заступљена у 2%-4% свих оболелих жена. Другачије речено, једна од 1800 жена старости између 20. до 30. године и једна од 230 жена старости између 30. и 40. године живота оболеће од рака дојке. У Србији се сваке године са дијагнозом рака дојке суочи око 300 младих жена.

Жене код којих се рак дојке дијагностикује до 40 године живота сврставају се у групу младих жена са раком дојке (*енгл. Breast Cancer Young*) због тога што оне деле проблеме својствене за ову животну доб, као што су прогноза болести, посебан вид лечења и, најважније, могућност рађања после лечења рака дојке и последице лечења болести на плодност. Све то је утицало да стручна онколошка заједница одвојено посматра младе жене са раком дојке и за њих доноси посебне водиче за дијагностику, лечење и комуникацију са овим женама о њиховим потребама везаним за могућност рађања.

Да ли је рак дојке код младих жена агресивнији у поређењу са старијим женама?

На прогнозу болести утиче иницијални стадијум болести у коме се дијагностикује рак дојке: што се тумор открива у ранијем стадијуму болести, то је и већа вероватноћа излечења. Када поредимо целу популацију младих жена са популацијом старијих жена, већи је број младих жена код којих се болет открива у каснијем стадијуму болести. Разлог за то је да младе жене нису обухваћене скринингом за откривање рака дојке и то што се тумор на мамографији теже открива јер су дојке испуњене густим жлезданим ткивом (тзв. дензне дојке) које могу да маскирају тумор.

Важан фактор који утиче на понашање тумора јесте биологија тумора коју одређује присуство рецептора за естроген (ЕР), рецептора за прогестерон (ПР) и рецептора за хумани епидермални фактор раста тип 2 (ХЕР2). Подаци говоре да већи број младих жена има туморе са лошијом прогнозом у поређењу са старијим женама (што је старост у коме се открива рак дојке већа, то је и број жена са бољом прогнозом већа, нпр више пацијената са ЕР позитивним и ХЕР2 негативним туморима).

Данас такође постоје подаци да је млађе животно доба независни фактор ризика, односно да жене млађе од 35 година, имају лошији исход лечења у поређењу са женама старијим од 35 година у тренутку постављања дијагнозе рака дојке истог биолошког типа тумора, што се превасходно односи на туморе са бољом прогнозом (ЕР/ПР позитивни и ХЕР2 негативни подтип рака дојке).



ЛЕЧЕЊЕ РАКА ДОЈКЕ

Да ли се лечење раног рака дојке младих жена разликује од старијих жена?

Суштински, фактори прогнозе болести и фактори који показују која је онколошка терапија ефикасна не зависе од животног доба. Разлика постоји у примени тзв. хормонске теарпије између млађих и старијих жена због менопаузног статуса, што ће бити касније објашњено. Узимајући у обзир да се брошура бави могућношћу рађања после лечења рака дојке у даљем тексту фокусирали смо се на лечење раног стадијума рака дојке. У овој ситуацији после иницијалног лечења пацијенткиње немају активну болести и припадају популацији пацијената који су преживели рак дојке (енгл. breast cancer survivors).

Код већине особа са новодијагностикованим карциномима дојке болест се открива у ранијим стадијумима болести (означени као стадијуми I – III), пре него што се рак дојке проширио на друге органе (стадијум IV). То значи да се код већине жена са новооткривеним раком дојке онколошка терапија примењује са намером излечења. Важно је подвући да су шансе за излечење највеће код пацијената код којих се рак дојке открије у првом стадијуму болести. Због тога лекари стално упозоравају све жене да иду на редовне прегледе дојки, да најкасније од 50. године старости започну са мамографским прегледима на 2 године и да се одмах јаве лекару ради одговарајућег прегледа и додатне дијагностике ако приметите чворић у дојци или пазушној јами, набораност или црвенило на кожи или имају крвави исцедак из брадавице.

Којим редоследом ће се онколошка терапија примењивати одређује конзилијум лекара вођен препорукама стручних водича за лечење ове болести. Она увек подразумева хируршко одстрањивање малигног тумора из дојке и регионалних лимфних чворова из пазушне јаме, често зрачну терапију дојке са или без озрачивања регионалних лимфних чворова у пазуху и примену системске терапије (хемиотерапија, хормонска терапија, циљана терапија или њихова комбинација).

Адјувантна системска терапија означава додатну терапију која се примењује након хируршког лечења у циљу смањења ризика за поновну појаву рака дојке (релапс болести). Уопштено говорећи, која ће се системска терапија применити код жена са карциномима дојке зависи од биологије тумора. На основу присуства ЕР, ПР и ХЕР2 данас можемо прецизније да одредимо на које врсте лекова је тумор нарочито осетљив и да препоручимо оптималну терапију (не добијају сви пацијенти исту терапију за исти стадијум болести).

Шта је адјувантна хормонска терапија ?

Највећи број жена са раком дојке има хормон рецептор (ХР) позитиван тумор (тумор који има позитивне ЕР и ПР) и код њих се саветује примена адјувантне хормонске терапије у дужем временском периоду (5 до 10 година). Хормонска терапија делује тако што на различите начине блокира дејство естрогена. Кад су у питању младе жене које имају редовне менструалне циклусе у тренутку постављања дијагнозе рака дојке, хормонска терапија постиже антиестрогено дејство било тако што смањује стварање естрогена у јајницима, било тако што блокира дејство естрогена на нивоу ЕР. Код младих жена са ХР позитивним тумором примењује се лек тамоксифен који се везује за ЕР на туморским ћелијама уместо естрогена и тиме спречава раст тумора.

Тамоксифен (Нолвадекс) се примењује сам или у комбинацији са неким од ЛХРХ аналога гoserелин - Золадекс, леупрорелин - Лупрон, трипторелин - Диферелин. Не улазећи у детаље, ЛХРХ аналози су лекови који привремено прекидају менструацију и уводе младе жене у стање као да су ушле у менопаузу. Ово стање је привремено и менструални циклус се код већине жена поново успостави по прекиду са применом ових лекова, због чега се овај начин примене хормонске терапије назива „оваријална супресија“. За разлику од тога, „оваријална аблација“ подразумева одстрањивање или озрачивање оба јајника, када наступа трајна менопауза.

Важно је знати да се може узимати тамоксифен иако су јајници активни, односно иако су редовни менструални циклуси. Ово се дешава када је тамоксифен уведен као једини лек после операције дојке или када је уведен у комбинацији са ЛХРХ аналогом, али се по прекиду примене ЛХРХ аналога наставља са тамоксифеном. У случају да се обнови меснструални циклус, није потребно да се одстране јајници. У овом случају, све време док се узима тамоксифен саветује се обавезна заштита од трудноће коришћењем различитих контрацептивних метода (нпр. механичка заштита као што су кондоми; хормонске таблете, популарно речено анти-беби пилуле нису дозвољене). У случају да жена затрудни док пије тамоксифен, саветује се прекид трудноће, јер тамоксифен може да доведе до оштећења развоја плода.

Обнављање менструације након прекида са применом ЛХРХ аналога често забрињава пацијенткиње јер постоји бојазан да поновно успостављање менструације и повишење нивоа естрогена може да повећа ризике за повратак болести. Данас не постоје докази да је трајна менопауза, постигнута одстрањивањем или озрачивањем оба јајника, ефикаснија од оваријалне супресије (применом ЛХРХ аналога) у заштити од поновне појаве рака дојке.

Шта је адјувантна хемиотерапија ?

После операције рака дојке, у зависности од биологије тумора и ризика за повратак болести, може бити препоручена адјувантна хемиотерапија. Данас се хемиотерапија све чешће примењује пре операције, при чему се терапијски протоколи код већине пацијената не разликују, без обзира на то да ли се примењују пре или после операције. Примењује се комбинација лекова доксорубицин и циклофосфамид и, секвенцијално са њима, таксана (паклитаксел или доцетаксел). Конзилијум лекара одлучује када ће се применити адјувантна хемиотерапија и која врста терапијског режима ће се препоручити за лечење раног стадијума рака дојке.



РАК ДОЈКЕ КОД НОСИОЦА ШТЕТНИХ МУТАЦИЈА НА BRCA1 И BRCA2 ГЕНИМА

Шта је наследни рак дојке?

Сама чињеница да у породици постоје рођаци који су боловали од карцинома дојке не значи да је у питању наследна болест. Наследни карцином дојке јавља се код особа који штетну мутацију наслеђују од једног родитеља (мутација се може наследити и од мајке и од оца) на тзв. тумор супресорским генима од којих су најучесталије на *BRCA 1* и *2* генима. С једне стране, све ћелије у телу стално се деле и на тај начин умножавају, а са друге стране пропадају током строго контролисаних процеса који се зове програмирана смрт ћелије или апоптоза. Свака ћелија садржи 46 хромозома, који се састоје од великог броја гена, а основну грађу гена чини ДНК (дезокрибонуклеинска киселина). Током деоба нормалних ћелија долази до поделе генетичког материјала у ћелији и често се у том процесу деобе ћелија дешавају грешке у молекулу ДНК. Ове грешке се брзо исправљају захваљујући великом броју механизма чији је задатак исправљање грешака у молекулу ДНК још током процеса деобе ћелије.

Тумор супресорски гени имају важну улогу у одржавању нормалне функције генетичког материјала ћелије. *BRCA1* и *BRCA2* гени припадају групи тумор супресорских гена. Њихова главна улога јесте поправка грешака које настају у молекулу ДНК, чиме се омогућава нормално функционисање људског организма. Уколико тумор супресорски гени изгубе своју функцију, грешке у ДНК остају непоправљне што за последицу може имати настанак карцинома. Промене у *BRCA1* и *BRCA2* генима називају се мутацијама и подељене су у 5 класа. Оне мутације које нарушавају њихову нормалну функцију називају се штетне мутације (класа 5) и вероватно штетне мутације (класа 4). Пошто се данас сматра да мутације класе 4 и 5 имају исте последице по особе које их наслеђују, они се у даљем тексту називају штетним *BRCA1/2* мутацијама.

У чему је значај штетних мутација на *BRCA1/2* генима?

Особе које се роде са штетном мутацијом у *BRCA1* или *BRCA2* гену имају повећане ризике за оболевање од карцинома током живота, а превасходно од карцинома дојке и карцинома јајника. Код здравих жена са наследним штетним *BRCA1/2* мутацијама ризик за настанак рака дојке се креће у распону од око 40% до 90%. Ове жене имају и до 50% већи ризик да се рак дојке открије пре 50-године живота од особа без штетних мутација. Животни ризик за настанак рака јајника код жена са наследним *BRCA1* мутацијама износи око 60%, док је за носиоце *BRCA2* мутација нешто нижи и износи око 15%.

Пет до 10% свих случајева рака дојке припада групи наследних карцинома дојке које карактерише појава више случајева рака дојке или рака јајника у породици у ранијем животном добу. Код 7% особа код којих се рак дијагностикује пре 40. године живота налази се штетна мутација на *BRCA* генима, а највише их проналазимо код породица са наследним обликом рака дојке (око 20%).

Значај детектовања штетних мутација на *BRCA1/2* генима код особе са дијагностикованим раком дојке је у томе што код ових пацијената постоји повећани ризик за појаву рака дојке и у другој дојци. Тај ризик је 20 до 40 пута већи у поређењу са особама које немају штетне мутације.

Како се детектују наследне мутације?

Наследне мутације на *BRCA1/2* генима, тестирају се тако што се узима узорак крви или се узима брис са слузнице усне дупље. То значи да се штетне мутације детектују у здравим ћелијама као што су бела крвна зрнца или ћелије слузокоже усне дупље. Када се мутације детектују у туморском ткиву, то не значи аутоматски да су оне наследне и називају се соматским мутацијама.

Код већине особа код којих се детектују соматске мутације у тумору ради се о наследним мутацијама и оне се могу детектовати и у здравим ћелијама. Међутим, код неких пацијената соматске мутације нису последица њиховог наслеђивања и за сада не утичу на избор лекова који могу бити ефикасни у лечењу рака дојке код носиоца штетних *BRCA* мутација.

Узимајући у обзир сложеност процедура у којој се добијају генетичке информације веома је значајно да се генетичко тестирање изводи у високо специјализованим установама терцијарне здравствене заштите од стране специјално обученог мултидисциплинарног тима који ће резултате на адекватан и стручан начин обрадити и презентовати пацијентима. **Увек се прво тестира особа оболела од рака дојке или јажника.** Особа која треба да се тестира обавештава се о свим значајним аспектима генетичког тестирања и она даје свој пристанак за тестирање. У првом кораку се анализира породично стабло (подаци о оболевању од малигнух болести за најмање 3 генерације сродника у породици) и процењује вероватноћа постојања *BRCA1/2* мутација.

Штетне мутације у *BRCA1/2* генима могу се пренети и на синове и на ћерке који даље мутације могу преносити својој деци. Уколико отац или мајка носе штетну *BRCA* мутацију, свако дете има вероватноћу од 50% да ту мутацију наследи. У случају да се код особе детектује штетна мутација на *BRCA1/2* генима, тестирање потомака се врши после њиховог пунолетства, када они дају пристанак за тестирање.

Да ли је лечење рака дојке код пацијената са штетним *BRCA* мутацијама другачије?

Код жена носиоца штетних мутација на *BRCA1/2* генима долази у обзир да се разматра профилактичка операција супротне дојке (иако у њој није детектован малигни тумор), као и одстрањивање јајника и јајовода са циљем смањења ризика од оболевања од рака јајника и јајовида. Профилактичко уклањање друге дојке може се урадити у истом акту као и операција дојке у којој се дијагностикује тумор, ако већ постоји податак о постојању наследне штетне *BRCA 1/2* мутације. О оваквим модалитетима хируршког лечења и алтернативном приступу треба разговарати са хирургом и другим члановима конзилијума лекара.

Терапијски приступ у лечењу пацијенткиња са наследним штетним мутацијама на *BRCA1/2* генима не разликује се од лечења пацијенткиња без штетних мутација. Врста онколошке терапије зависи од подтипа тумора тј. да ли тумор пропада подгрупи троструко негативних карцинома дојке (већина тумора са *BRCA1* штетним мутацијама је овог подтипа) или се ради о ХР позитвном/ХЕР2 негативном подтипу (већина тумора са *BRCA2* штетним мутацијама припада овом подтипу рака дојке). Поред стандардне терапије намењене за лечење ових подтипова карцинома дојке, постоје и други лекови из групе иновативне терапије. Они циљано блокирају алтернативне путеве у ланцу ДНК у туморској ћелији који настају спонтано или као последица терапијског дејства стандардне хемиотерапије на нивоу туморске ћелије. Ови лекови доводе до пропадања туморских ћелија. Ови лекови су показали свој ефекат у лечењу одмакле фазе болести, а у последње време постоје докази да и у адјувантном лечењу, након оперативног лечења раног стадијума болести, смањују ризик за повратак рака дојке.

ОНКОЛОШКО ЛЕЧЕЊЕ И РИЗИК ОД НЕПЛОДНОСТИ

Онколошка терапија рака дојке је терапија која је усмерена на тумор и њен циљ је повлачење болести код пацијената са активном малигном болешћу или смањење ризика од повратка тумора код пацијената без активне малигне болести, али са ризиком да се она поново јави. Онколошка терапија подразумева више врста терапијских приступа као што су хируршко лечење, зрачна терапија и системска терапија применом лекова попут хемиотерапије, хормонске терапије и циљана терапија где се примењују иновативни лекови у лечењу посебних врста рака дојке.

Како онколошка терапија може да узрокује неплодност?

Лечење малигних болести може на два начина да утиче на појаву неплодности:

- оштећује репродуктивне органе, органе који учествују у процесу зачећа, одржавања трудноће и порођају, као што су: јајници, јајоводи и материца;
- оштећује органе који учествују у стварању полних и других хормона, као што су јајници.

У јајницима се налазе јајне ћелије од незрелих до зрелих форми. Укупан број незрелих јајних ћелија је коначан за сваку жену, односно свако женско дете рађа се са коначним бројем јајних ћелија. То значи да када се потроше све јајне ћелије у току репродуктивног доба жене, нове се не могу створити. После 40. године живота код жена се значајно смањује могућност зачећа и рађања, односно вероватноћа да може да затрудни, јер се нагло смањује број јајних ћелија у јајницима. Губитак здравих јајних ћелија може довести до неплодности и ране менопаузе.

Која онколошка терапија може да узрокује стерилитет?

На првом месту хируршко одстрањивање репродуктивних органа или њихових делова, по природи ствари, узрокује стерилитет. Примери за то су одстрањивање материце (хистеректомија), једног или оба јајника (оваријектомија или оофоректомија) или одстрањивање лимфних чворова у карлици. Данас постоји могућност да се код тумора грлића материце код младих жена не одстрани цела материца, већ грлић или његов део (трахилектомија) у циљу омогућавања накнадне трудноће. Индикације за овакав приступ у онкологији треба строго поштовати и то одређују гинеколози онколози, односно конзилијуми лекара који се баве дијагностиком и лечењем тумора гинеколошких органа.

Примена зрачне терапије (радиотерапија) у чијем се зрачном пољу налазе репродуктивни органи, такође може да узрокује стерилитет (нпр. зрачење трбуха, карлице, материце, јајника и околних структура, доњег дела кичме, питуитарне жлезде (хипофиза) у мозгу или озрачивање целог тела приликом припреме за трансплантацију косне сржи код хематолошких малигнитета).

Системска терапија, попут хемиотерапије, такође може да доведе до стерилитета. У ову групу онколошке терапије убрајају се лекови који уништавају малигне ћелије јер се оне брзо деле. Због те своје особине хемиотерапија уништава и здраве ћелије организма које се брзо деле, те због тога што уништавају незреле јајне ћелије у јајницима, једно од значајних нежељених дејстава код младих жена јесте да могу да узрокују неплодност.

Колики је ризик од неплодности после лечења хемиотерапијом?

Хемиотерапија може да узрокује привремену или трајну неплодност, односно може да доведе до привременог или трајног губитка менструалног циклуса. Код неких жена се менструални циклус може поново успоставити, али обнављање менструације не значи увек и могућност зачећа. Хемиотерапија код многих жена узрокује рану менопаузу која наступа раније него што би се то десило да нису примале хемиотерапију.

Какво оштећење репродуктивних органа може да настане током примене хемиотерапије зависи од више фактора:

- од врсте хемиотерапије: немају сви лекови исти потенцијал да оштете јајнике, нпр. алкилирајући агенси, као што је циклофосфамид могу више да оштете јајнике него таксани, као што су паклитаксел или доцетаксел;
- од дозе лекова (што је већа доза примљених цитотоксичних лекова, то је већа вероватноћа да ће доћи до неплодности);
- од животног доба жене која прима хемиотерапију (жене старије од 40 година у значајно су већем ризику од трајне неплодности у поређењу са женама које су млађе од 40 или 35 година).

Ако је хемиотерапија узроковала прекид менструације, не значи да је тај прекид трајан и да је жена трајно ушла у менопаузу. Узорковањем крви и одређивањем нивоа хормона ФСХ (фоликулостимулирајући хормон) и естрадиола прецизније се одређује менопаузни статус ових жена. Исто тако, ако су жене после привременог прекида, узркованог применом хемиотерапије, обновили менструални циклус, то не значи и да могу да затрудне. У циљу прецизније провере оваријалне резерве јајника одређује се ниво АМХ (*anti Mulerian* хормон) из крви.

Према водичима добре клиничке праксе водећих стручних онколошких удружења (ASCO/ESMO/ESGO) младим женама које дијагностикују рак дојке у раном стадијуму саветује се консултација са онкологом и гинекологом, специјалистом репродуктивне медицине о важним питањима везаним за плодност: о плановима за рађањем у будућности, утиче ли трудноћа на ток болести након иницијалног лечења и могућности заштите плодности пре започињања онколошког лечења.

Да ли неплодност изазвана применом хемиотерапије може да се предупреди?

Данас постоје водичи водећих стручних онколошких удружења који регулишу област могућности заштите плодности код жена код којих је у плану примена хемиотерапије, што се односи и на пацијенткиње оболеле од рака дојке. Стандардна метода заштите плодности подразумева процедуре замрзавања јајних ћелија или ембриона. Након контролисане стимулације јајника ради се прикупљање јајних ћелија током овулације, које се замрзавају. Исто тако, могуће је одмах урадити и тзв. *in vitro* фертилизацију (вантелесна оплодња) којом приликом се створе ембриони који се замрзавају. Процедура замрзавања ембриона изводи се код жена које имају сталне партнере и чији се сперматозоиди користе за оплодњу добијених јајних ћелија у вештачким условима. Замрзнуте јајне ћелије или ембриони са одмрзавају у тренутку када се стекну услови да пацијенткиња након лечења затрудни, ако се не оствари спонтано зачеће. Све ове процедуре у домену су гинеколога специјалиста репродуктивне медицине, који се баве биомедицински потпомогнутом оплодњом.

Замрзавање ткива јајника у циљу заштите плодности може се применити ако хемиотерапију треба започети у што ранијем року. Лапароскопски се одстрили део јајника који се замрзава, а када пацијенткиња жели да затрудни, јајник се одмрзне и враћа натраг у тело.

Животно доба је од значаја за успешност ове процедуре, која се препоручује женама млађим од 36 година. Све наведене процедуре које се користе са циљем заштите плодности су безбедне и не утичу на исход лечења пацијенткиња са раком дојке, укључујући и ХР позитивне карциноме дојке.

Велики број жена нема приступ процедури замрзавања јајних ћелија или ембриона пре примене хемиотерапије, најчешће јер нема довољно времена да се ова процедура изведе или ове процедуре нису доступне из других разлога. У том случају, према водичима за заштиту фертилитета, истовремено са хемиотерапијом, могу се применити и инјекције раније помињаних ЛХРХ аналога који привремено прекидају менструацију. Бројне студије су показале да примена ЛХРХ аналога истовремено са хемиотерапијом смањује ризике од наступања раније менопаузе. Познато је да и код оних жена код којих хемиотерапија не доведе до трајног прекида менструације, постоји ризик да у менопаузу уђу раније него што би се то десило да нису примале хемиотерапију.

Утицај ЛХРХ аналога на оштећење јајника изазвано применом хемиотерапије испитиван је прво у популацији пацијенткиња са ХР негативним карциномима дојке, јер је раније био став да истовремена примена ЛХРХ аналога са хемиотерапијом смањује ефикасност хемиотерапије код ХР позитивних тумора. Међутим, данас имамо доказе да је код пацијенткиња са ХР позитивним карциномима дојке безбедна примена ЛХРХ аналога са хемиотерапијом, и да не утиче на исход лечења.

Показало се да ЛХРХ аналози смањују ризик од уласка у превремену менопаузу због оштећења јајника применом хемиотерапије. Исто тако, студије показују да је више жена затруднело након истовремене примене ЛХРХ аналога и хемиотерапије у поређењу са женама које су лечене само применом хемиотерапије. Иако ови резултати указују на то да ЛХРХ аналози имају потенцијал у заштити плодности, њихова примена није замена за проверене процедуре замрзавања јајних ћелија или ембриона према званичним водичима.

ТРУДНОЋА НАКОН ЛЕЧЕЊА РАКА ДОЈКЕ

Лечење раног стадијума болести када се тумор може у целости одстранити примењује се са намером излечења. Међутим, код сваке жене која оперише рак дојке постоји ризик од повратка болести, што може да се деси и много година после операције, нарочито код ХР позитивних тумора. Раније се сматрало да трудноћа може да додатно повећа ове ризике, тако да је дуго постојала бојазан и код лекара и код пацијената да би то могло да се деси, нарочито код ХР позитивних тумора. То се огледало у томе да се раније лакше давала сагласност онколога да жене са ХР негативним туморима могу безбедније да затрудне, јер се сматрало да повишење нивоа естрогена током трудноће неће негативно одразити на исход болести.

Да ли трудноћа додатно повећава ризике од повратка ХР позитивног рака дојке?

Рађене су многе ретроспективне анализе мањих или већих група пацијенткиња које су затруднеле после лечења рака дојке и поредили исходе њихових лечења са исходима лечења младих жена које нису затруднеле. Све ове студије су показале исти тренд: не само да труднице нису имале лошије исходе лечења, већ су и дуже живеле у односу на жене које се нису порађале после лечења рака дојке.

Због ограничења које доносе ретроспективне анализе на малом броју пацијената, пре више година, посебно је дизајнирана једна, такође ретроспективна анализа, која је требало да поузданије пружи одговор на питање да ли је трудноћа утицала на исход лечења жена које су лечене због рака дојке. Резултати су показали да трудноћа не повећава ризике за повратак рака дојке ни код жена са ЕР негативним, нити жена са ЕР позитивним карциномима дојке. Резултати ове студије објављени су први пут 2010-е, а други пут, са ажурираним подацима, 2016. године у релевантним стручним часописима. Студија је дала најпоузданије податке који су послужили као полазна тачка за даља истраживања у овој области.

Недавно је објављен систематични преглед литературе из ове области чиме је обухваћено 39 студија и обрађено података за више од 8 милиона жена из опште популације од којих је више од 100 хиљада лечено због рака дојке, а око 7500 је после тога затруднело. Анализа је потврдила да жене које су лечене од карцинома дојке имају маљу шансу да затрудне од жена истих година у општој популацији. Међу женама које су се порађале након лечења рака дојке није забележен већи број урођених поремећаја у расту и развоју плода. Када је урађена анализа исхода лечења рака дојке, показано је да су жене које су затруднеле дуже живе од жена које се нису порађале. Овакви резултати не значе да трудноћа штити од повратка рака дојке, али нас учвршћује у раније прихваћеном ставу да не погоршава додатно ризик за повратак рака дојке и код пацијенткиња са ХР позитивним туморима.

Да ли је трудноћа безбедна и код жена са дијагнозом рака дојке носиоца штетних BRCA 1/2 мутација?

Подаци говоре да код ових пацијенткиња постоји мањи број јајних ћелија, што може да утиче на лошији одговор приликом стимулације јајника. Исто тако, нема података да ове жене имају већи ризик од појаве неплодности због примене хемиотерапије у поређењу са женама које нису носиоци штетних мутација. Данас се сматра да трудноћа ни код носиоца штетних мутација на *BRCA1/2* генима не повећава ризике од повратка болести. Исто тако сматра се да је безбедно замрзавање јајних ћелија и ембронна након процедуре контролисане стимулације јајника протоколима који се уобичајено примењују код жена са раком дојке, без обзира на постојање штетних мутација на *BRCA* генима. Посебно је питање могућности да се штетна мутација пренесе на потомство. У том смислу постоје процедуре како се може тестирати генетичко наслеђе ембриона пре његовог усађивања (тзв. трансфер ембриона) када се утврђује и постојање штетне *BRCA* мутације. Ово је превасходно етичко питање, али одлука о томе да ли ће се процедура спроводити је лична, доноси је пацијенткиња са својим партнером након добијања свеобухватне информације о овом поступку и последицама до којих доводи након добијања резултата тествања.

Колико треба да прође времена од операције до трудноће?

Нема неких посебних препорука колико времена треба да прође од операције да би трудноћа била безбедна. Принципијелно, препоручује се да прође период од 2 године због тога што је ризик да се поврати рак дојке највећи у првих неколико година од операције, нарочито код жена са ХР негативним туморима. Код пацијенткиња које желе трудноћу и пре завршетка адјувантне хормонске терапије саветује се да узимају хормонску терапију макар 2 године пре него што затрудне.

Колико времена треба да прође после примене онколошке терапије до трудноће?

Према ESMO водичу, потребно је да прође бар годину дана од завршетка хемиотерапије, 7 месеци од завршетка примене трастузумаба (Херцептин) и 3 месеца од прекида са тамоксифеном да би трудноћа била безбедна по плод.

Да ли се саветује дојење?

Дојење се апсолутно саветује, јер оно не повећава ризике од појаве новог тумора удојкама, а важно је за здравље бебе. Због тога се не саветује да се лактација (стварање млека у млечној жлезди после порођаја) лековима прекида после порођаја.

Поставља се питање шта се дешава код дојке код које је урађена поштедна операција и након тога спроведена зрачна терапија. Код већине жена у тој дојци неће доћи до стварања млека јер је жлездано ткиво дојке замењено ожиљним ткивом као последица терапијских процедура које су примењене. То се нарочито односи на оне ситуације када су изводни млечни каналићи који сабирају каналиће из целе дојке и воде ка брадавици пресечени током операције.

Жене код којих је урађена супкутана мастектомија са стављањем протезе, уз очувану брадавицу, не могу да доје из лечене дојке, мада понекад може у почетку да се ствара оскудна количина млека. То је могуће јер приликом овакве операције може да заостане мала количина жлезданог ткива испод брадавице са изводним млечним каналићима. Ако се појави млеко на тој брадавици, жене не треба да се уплаше, стварање млека ће само од себе да престане. У оба наведена случаја у другој дојци се нормално ствара млеко и дете треба да се доји из ње.

Да ли се адјувантна хормонска терапија може раније прекинути зарад трудноће?

Водичи за лечење рака дојке препоручују да се адјувантна хормонска терапија примењује у дужем временском интервалу од 5 до 10 година код жена са дијагнозом ХР позитивног каринома дојке, што зависи од ризика за повратак болести. Већина жена, које желе да роде након овог временског интервала, неће моћи да затрудне јер се шансе за то значајно смањују са сваком годином живота, нарочито после 40. године. Подаци такође показују да велики број жена самоиницијативно прекидају са адјувантном терапијом да би родиле.

С обзиром да је овај проблем препознат, лекари су након добијања података да трудноћа не погоршава исход лечења код пацијенткиња са ХР позитивним туморима дојке, започели истраживање да се одговори на питање колико је безбедно да се прекине са адјувантном хормонском терапијом ради трудноће (*International Breast Cancer Study Group, IBCSG 48-14 Positive*). Студија подразумева да се након порођаја и периода дојења настави са применом адјувантне хормонске терапије, онолико колико је било предвиђено протоколом за лечење рака дојке.

Трудноћа након лечења рака дојке

Институт за онкологију и радиологију Србије укључио се у ову студију и тако постао део тима Интернационалне групе за истраживање рака дојке која води ову академску студију. У целу студију укључено је више од 500 жена са дијагнозом ХР позитивног карцинома дојке, између 27. и 42. године живота. Затруднело је више од 370 жена, рођено је више од 300 беба, и до сада нису забележени догађаји који би захтевали да се студија раније прекине.

У овом тренутку не знамо да ли је безбедно привремено прекинути са адјувантном хормонском терапијом зарад трудноће јер се први резултати очекују тек за пар година. ESMO водичи предвиђају да овај приступ може да се разматра са пацијенткињама, нарочито ако немају времена да чекају резултате наведене студије.



*Део тима стручњака из Института за онкологију и радиологију Србије који учествују у **Positive** студији.*

ДИЈАГНОЗА МАЛИГНИТЕТА У ТРУДНОЋИ

Колико је честа дијагноза малигне болести у трудноћи?

Епидемиолошки подаци говоре о томе да се једна од 1000 трудноћа компликује појавом малигног тумора. Најучесталији је рак дојке и јавља се код око 40% трудница. Потом по својој учесталости појављивања, јављају се карцином грлића материце, лимфоми, рак јајника и меланом. У Европи се сваке године код 2500 до 5000 трудница открије малигна болест. Проблем код дијагностике рака дојке у трудноћи је тај што се често касни са дијагнозом. Клиничким прегледом се теже открива тумор у дојци која се у трудноћи мења, а ако се напипа нека промена, мамографија се ретко ради, иако није контраиндикована.

Да ли је прекид трудноће неминован?

Данас постоје водичи међународних стручних онколошких удружења (*ESMO/ESGO*) који су намењени дијагностици и лечењу малигнитета у трудноћи. Биолошку јединственост појаве малигне болести у трудноћи чине два најинтензивнија процеса у природи, а то су: физиолошки процес контролисаног раста плода и патолошки процес неконтролисаног раста малигног тумора, који се одигравају у истом телу. Због тога постоји етички проблем где су мајка и дете у конфликту интереса: право мајке на лечење сукобљава се са правом детета на живот. Данас постоји доста података који говоре у прилог томе да се трудноћа не мора прекидати по сваку цену да би се омогућило жени што раније започињање лечења малигног тумора.

Ми ћемо се у даљем тексту фокусирати на рак дојке, као најучесталијем тумору код трудница. Кашњење у дијагнози каринома дојке је разумљиво будући да се дојке мењају током трудноће. Оне се постепено увећавају, жлездано ткиво дојки бубри и припрема се за стварање млека, лактацију.

У оваквој средини карцином дојке се теже идентификује од околног жлезданог ткива. Бенигне промене у дојкама су много учесталије, дијагностика се најчешће ограничава на кинички и УЗ прегледе дојки и регионалних лимфатика. Мамографија уз заштиту плода није контраиндикована у трудноћи, али се ретко користи из бојазни да може довести до оштећења плода. Од осталих дијагностичких метода могу се применити УЗ прегледи дојки, абдомена и мале карлице, као и прегледи магнетном резонанцијом (МРИ) целог тела без контраста.

Која онколошка терапија је дозвољена у трудноћи?

Приступ лечењу пацијенткиња са раком дојке у трудноћи је мултидисциплинарни уз учешће онколога свих супспецијалности, гинеколога, неонатолога и стручњака других области експертизе по потреби. Циљеви лечења се не разликују од оних ван трудноће при чему би требало водити рачуна о потенцијално штетним ефектима примењене терапије на плод. Код ових пацијенткиња на избор вида лечења поред стандардних онколошких критеријума, као што су стадијум болести, хистолошки тип и биологија тумора, утиче и триместар трудноће у коме је болест дијагностикована.

Хируршко лечење рака дојке је могуће спровести у свим триместрима трудноће мада је ризик од спонтаног побачаја највећи у првих 12 недеља. Поштедна хирургија је изводљива, али је зрачна терапија, која прати хируршко лечење контраиндикована у трудноћи због штетних ефеката на плод и новорођенче.

Хемиотерапију не би требало примењивати у првих 12 недеља трудноће, због ризика од поремећаја у развоју плода и спонтаног побачаја, али се она може применити у другом и трећем триместру. Лекови који се најчешће користе за лечење рака дојке, а то су антрациклини (доксорубицин или епирубицин), циклофосфамид и таксани, могу се безбедно применити.

Хемиотерапију би требало прекинути до 35. недеље трудноће, да би се смањили ризици за појаву нежељених хематолошких ефеката пред порођај (пад броја белих крвних зрнаца што повећава ризике од инфекције или пад броја крвних плочица што повећава ризике од крвављења). Хормонска терапија, циљана терапија, као што је трастузумаб који се користи за лечење ХЕР2 позитивног рака дојке и радиотерапија се не примењују у трудноћи, већ после порођаја.

Водичи тачно одређују детаље како се примењује хемиотерапија, како се израчунавају дозе лекова и до када се хемиотерапија примењује (до 2-3 недеље пре уласка у 37. недељу трудноће када се очекује порођај), да би се избегли нежељени ефекти као што су сепса или крварење.

Да ли је безбедно да се прима хемиотерапија ако се доји дете?

Није безбедно по бебу да се доји ако мајка прима хемиотерапију. Већина хемиотерапијских агенаса, који се користе у лечењу карцинома дојке, појављују се у мајчином млеку, и поред чињенице да њихов ниво износи свега 2% нивоа лека у циркулацији тела мајке, дојење се не препоручује код ових пацијенткиња. Због тога се код жена, које треба да наставе лечење применом хемиотерапије после порођаја, саветује прекид лактације.

Који је циљ лечења малигног тумора у трудноћи и да ли је то безбедно по бебу?

Циљ лечења рака дојке и других малигнитета у трудноћи је да се правовремено започне лечење болести, а да се трудноћа настави, односно да се због тога не изазива превремени порођај. У овој ситуацији најбитније за здравље бебе је да се роди у термину, дакле после 36. недеље трудноће. Данас постоје докази да примена хемиотерапије у другом и трећем триместру трудноће не повећава ризик за појаву поремећаја раста детета, да се поремећаји у формирању органа не јављају чешће у односу на жене које у трудноћи нису примале хемиотерапију.

Када говоримо о сазревању нервног система код деце које су била изложена хемиотерапији током трудноће, досадашња научна истраживања показала су да могући неуролошки и когнитивни поремећаји деце нису последица примене хемиотерапије, већ намерно изазваног превременог порођаја ради ранијег започињања лечења малигног тумора породиље.

Амбуланта за онкофертилитет у Институту за онкологију и радиологију Србије

У Институту за онкологију и радиологију Србије је 2021. године, у оквиру Одељења за супортивну онкологију, званично почела са радом Амбуланта за онкофертилитет, где се младе жене које се суочавају са раком дојке могу саветовати о могућностима да затрудне после лечења болести. Од свих пацијенткиња са новооткривеним раком дојке мање од 10% њих је млађе од 40 година.

Институт има акредитовану процедуру за Подршку младим женама оболелим од рака дојке које желе потомство. По добијању дијагнозе рака дојке, пацијенткње се упућују на Конзилијум за дојку ради доношења одлуке о отпочињању онколошког лечења. Наш план је да младим женама са дијагнозом рака дојке у раном стадијуму болести понудимо анкету о жељама за потомством, те на основу исказаних ставова, закажемо преглед у Амбуланти за онкофертилитет. У оквиру рада амбуланта пружа се подршка онколога и психолога у процесу доношења одлуке о будућем потомству и праћењу током трудноће и после порођаја. Овде се пацијенткиње саветују о могућностима заштите плодности пре примене хемиотерапије и планирању трудноће по завршетку онколошке терапије, а разговор може да се обави у било којој фази лечења. Истовремено је могуће обавити и саветовање у вези са ризицима за повратак рака дојке према постојећим факторима ризика, присутним у тренутку постављања дијагнозе болести и утицају трудноће, као и о процедури замрзавања јајних ћелија или земака пре примене хемиотерапије у циљу заштите плодности.

Дијагноза малигнитета у трудноћи

Разговор са психологом може помоћи пацијенткињама да ублаже своје бриге и страхове и да уз стручну подршку донесу најбоље одлуке за себе и своју породицу. Стручна психолошка подршка доступна је и за пацијенте и за чланове њихових породица.



Фотографија: Амбуланта за онкофертилитет ИОРС-а

СКРАЋЕНИЦЕ

ASCO – Америчка асоцијација клиничких онколога

BRCA 1 i BRCA 2 (engl. breast cancer 1 i 2) – тумор супресорски гени који спречавају поремећаје на нивоу гена у нормалном процесу деобе ћелија

ДНК - дезоксирибонуклеинска киселина, кључни преносиоц наследног материјала у ћелији

ESGO – Европско друштво гинеколошких онколога

EP – рецептор за естроген

ESMO – Европско друштво медијалних онколога

ИОРС – Институт за онкологију и радиологију Србије

ЛХРХ аналог – аналог хормона који поспешује излучивање лутеинизирајућег хормона и доводи до привременог прекида менструалног циклуса.

Неплодност (стерилитет) – немогућност да жена затрудни или одржи трудноћу до краја.

Оваријална резерва – укупан број незрелих јајних ћелија у јајнику.

Онколошка терапија – различите врсте лечења усмерене против тумора.

Плодност (фертилитет) – способност жене да затрудни.

Породично стабло - графикон који приказује сроднике и претке одређене особе; породично стабло се понекад симболично представља сликом стабла па су преци приказани гранама стабла

СКРАЋЕНИЦЕ

ПР – рецептори за прогестерон

Репродуктивно доба жене - животно доба жене када може да затрудни (од пубертета до менопаузе).

ХЕР2 – рецептор за епидермални фактор раста тип 2

ХР – рецептори за хормоне естроген и прогестерон

Брошура је припремљена у склопу пројекта Института за онкологију и радиологију Србије **„Знањем против рака“** под покровитељством Министарства здравља Републике Србије, програм 1802 „Превенција и контрола водећих хроничних незаразних обољења“ пројекат 0002 – Подршка активностима здравствених установа у области онколошке здравствене заштите“ у 2021. години.