

Strokovni članek / Professional article

OHRANITEV PLODNOSTI PRI MLAJŠIH ŽENSKAH, ZDRAVLJENIH ZARADI RAKA DOJKE

FERTILITY PRESERVATION IN YOUNGER WOMEN TREATED FOR BREAST CANCER

Ključne besede: rak dojke, plodnost po zdravljenju raka

Key words: breast cancer, fertility after treatment

IZVLEČEK

Rak na dojki je najpogostejša maligna bolezen, ki jo odkrijemo v nosečnosti. Približno 10 % teh mladih žensk bo po končanem zdravljenju vsaj še enkrat zanosilo. Ženske, ki so za zdravljenje raka na dojki prejemale sistemsko kemoterapijo, doživijo menopavzo v povprečju prej kot tiste, ki kemoterapije niso prejele. Na voljo je več metod in njihovih kombinacij za ohranitev plodnosti, vendar je to področje še v veliki meri v raziskovalni fazi in zaključke tekočih študij še čakamo. Vsekakor velja, da se moramo z vsako mlado žensko, ki zboli za rakom na dojki, že takoj na začetku pogovoriti o tem, da bo morda zaradi zdravljenja raka postala neplodna.

Uvod

Rak na dojki je najpogostejša maligna bolezen žensk v njihovi reproduktivni dobi. Pri ženskah, ki so mlajše od 45 let, ugotovimo približno 13–15 % vseh rakavih bolezni dojke. V Sloveniji ženske prvič rodijo, ko so stare povprečno 27–28 let. To pomeni, da veliko žensk, ki mlade zbolijo za rakom na dojki, še ni zaključilo svoje reproduktivne dobe. Ženske s prvo nosečnostjo čedalje bolj odlašajo iz kulturnih vzrokov, zaradi šolanja, materialne nepreskrbljenosti in zaradi profesionalnih razlogov. Po sistemskega zdravljenju s kemoterapijo bolnice menopavzo doživijo prej kot tiste, ki citostatikov niso prejele. Približno 10 % žensk, zbolelih za rakom na dojki, bo po končanem zdravljenju vsaj še enkrat rodilo (Santi, 2010).

Zdravljenje raka na dojki pri ženskah večinoma povzroči začasno ali trajno amenorejo. Čeprav prezgodnja ovarijska insuficienca pri hormonsko aktivnem tumorju dojke izboljša prognozo bolezni, se mora po drugi strani ženska soočiti s posledično neplodnostjo in ob tem še s številnimi psihičnimi težavami in negativno samopodobo (Maltaris et al., 2008).

Kdaj in ali bo sistemsko zdravljenje povzročilo amenorejo, je odvisno od več dejavnikov: starosti bolnice ter vrste, sheme in odmerka uporabljenega agensa (citostatika, hormonske terapije). Pri starejših bolnicah je več možnosti, da bo prišlo do popolne odpovedi jajčnikov in dokončne neplodnosti. Pri mlajših ženskah se to zgodi redkeje, pri njih je neplodnost lahko le začasna, prehodna. To se najverjetneje zgodi zato, ker imajo mlajše ženske v jajčnikih večjo zalogo zrelih primordialnih foliklov. Pri kemoterapiji so najpogostejši vzrok za amenorejo in ovarijsko odpoved alkilirajoči agensi. Pri klasični shemi CMF (ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil) je pri bolnicah, mlajših od 40 let, incidenca amenoreje 61 %, pri starejših 95 %. Večina shem, v katerih so uporabljeni antraciklini, pri mlajših bolnicah le redko povzroči amenorejo.

ABSTRACT

Breast cancer is among most common cancer types diagnosed during pregnancy. Approximately 10% of young breast-cancer survivors will become pregnant at least once after their diagnosis. Women who have received systemic chemotherapy may enter menopause at a younger age than other women. Although there are different options and combinations of methods for fertility preservation available, the research evidence is still insufficient to establish the first-line therapy. The risk of infertility should be presented to young patients before the cancer treatment is started.

Pri bolnicah, starejših od 40 let, še posebej, če so v zdravljenju pridruženi še nekateri drugi kemoterapevtiki, dokončno neplodnost povzročijo taksani. Dodatek trastuzumaba naj ne bi povečal možnosti nastanka amenoreje, tamoksifen pa jo povzroči v enem do dveh letih jemanja ne oziraje se na uporabljeno shemo kemoterapije. Učinek je običajno le začasen in reverzibilen. Ženske velikokrat ohranijo menstrualni ciklus, postane pa nereden in krvavitve se spremenijo (Maltaris et al., 2008).

Razprava

Poudariti moramo dejstvo, da so postopki za ohranitev plodnosti pri mladi ženski z rakom dojke še zelo eksperimentalni. Ponuja se več načinov, o katerih se moramo z bolnico pogovoriti. Na osnovi pogovora se bolnica sama odloči, kateri način bi bil zanjo najbolj sprejemljiv. Možnosti je več:

- transplantacija ovarijev ali ovarijskega tkiva,
- stimulacija ovarijev,
- aspiracija in zamrzitev oplojenih ali neoplojenih jajčnih celic,
- uporaba GnRH analogov (analogov gonadotropin – sproščujočih hormonov) in
- kombinacija več postopkov.

Najmanj raziskana je in vitro maturacija aspiriranih jajčnih celic. Transplantacija ovarijskega tkiva pride v poštev takrat, ko pri bolnici načrtujemo obsevanje spodnjega dela trebuha. To je pri raku dojke redko, ovarijsko tkivo se prenese navzgor, izven male medenice. Pri postopku stimulacije ovarijev moramo izbrati ustrezen protokol. Pri tem nas zanima, kako uspešni so postopki stimulacije, koliko časa bomo potrebovali, da bomo ovarije ustrezno spodbudili, kolikšna je pri

tem možnost razvoja sindroma hiperstimulacije in kako bo stimulacija vplivala na potek bolezni pri mladi ženski. Potrebujemo takšen postopek stimulacije, ki bo:

- varen – majhna možnost razvoja sindroma hiperstimulacije,
- učinkovit – omogočal uporabo velikih odmerkov gonadotropinov za zorenje več jajčnih celic brez tveganja za razvoj sindroma hiperstimulacije, in
- dovolj hiter – ovariji naj bi bili stimulirani v dveh tednih ne glede na fazo menstrualnega ciklusa.

Do sedaj majhno število poskusov ohranitve plodnosti kaže, da je najučinkovitejša in najvarnejša stimulacija z antagonistami gonadotropinov. Ob takšni stimulaciji lahko pri ženski dobimo in aspiriramo povprečno 10–12 jajčnih celic. Stopnja fertilizacije po takšnem postopku je nekaj nad 60 %. Z leti se seveda manjša število aspiriranih zrelih oocitov. Po zamrznitvi dobljenih jajčnih celic in oploditvi sta narejena dva do trije transferji. Teoretično je stopnja rodnosti po takšnem postopku 40–45 % v starosti 20–25 let in 25–30 % v starosti 36–40 let. Zrelost oocitov je mogoče doseči v dveh tednih ne glede na fazo menstrualnega ciklusa, v katerem stimuliramo.

Več kot zamrznitev jajčnih celic obeta zamrznitev embrijev (kriopreservacija embrijev). Človeški zarodek je namreč zelo odporen na morebitne poškodbe, ki bi lahko nastale ob zamrznitvi. Stopnja preživetja zamrznjenih embrijev je 35–90 %, stopnja ugnezdjenja (implantation rate) pa 8–30 %. Kadar imamo na razpolago več embrijev, je kumulativna stopnja zanositve nad 60 %. Stopnja uspešnih donositel in rojstev na en prenos zarodka po odmrznitvi je 18–20 %. Pri tem postopku je jajčna celica običajno oplojena s postopkom *in vitro* fertilizacije (IVF).

Zamrznitev zrelih jajčnih celic, dobljenih z aspiracijo po stimulaciji jajčnikov, je manj uspešna kot zamrznitev zarodkov (Santi, 2010). Jajčne celice so mnogo bolj podvržene poškodbam ob zamrznitvi predvsem zaradi občutljivega delitvenega vretena, ki je v njih v tej fazi že formirano. Posledica tega je večja stopnja aneuploidij v oocitih. Ob zamrznjenju jajčnih celic se pojavi še ena težava. Zona pellucida jajčne celice otrdi, kar oteži vnos (injekcijo) spermijev v citoplazmo jajčne celice, kar vključujejo vsi postopki oploditve oocitov po tej metodi. Oploditev je mogoča le v času treh do petih ur po odmrznitvi. Le v tem obdobju je jajčna celica sposobna oploditve. Težavo predstavlja tudi dejstvo, da ima ženska z rakom na dojki največkrat za stimulacijo na razpolago samo en ciklus. V tem ciklusu moramo dobiti kar največ zrelih oocitov, ker je od tega odvisna uspešnost metode. Če je celic manj kot deset, je možnost zanositve zelo majhna. Uspešnost metode se je nekoliko povečala z intracitoplazmatskim vbrizganjem semenčic v zrelo jajčno celico (Gook et al., 1994).

Opisane so tudi kombinacije več metod, npr. zamrznjenje tkiva jajčnika (približno 50 % jajčnika) pred stimulacijo, nato po stimulaciji aspiracija jajčne celice. Tak postopek naj bi omogočil shranitev kakovostnega tkiva jajčnika in pridobitev dobrih, zrelih jajčnih celic. Oba postopka sta nenevarna in brez posledic, ki bi morda narekovele odložitev začetka zdravljenja raka. Nove možnosti ohranitve plodnosti se kažejo v zamrznjenju nezrelih jajčnih celic in njihovim *in vitro* dozorevanjem. Metoda je še v eksperimentalni fazi. Stopnja zanositve je trenutno še nizka in odstotek splavnosti visok (Pagani, 2010).

Kako ovarijska stimulacija vpliva na potek bolezni pri ženski, za sedaj še ni dovolj podatkov. Vemo pa, da ostane pri bolnicah raven estrogena v krvi nespremenjena vse do začetka sistemskega zdravljenja. Enkratna stimulacija ovarijev za aspiracijo oocitov zviša raven estrogena v krvi le prehodno, za približno teden dni. Vsi naštetih postopki so kratkotrajni in časovno nepomembni za prognozo bolezni:

- transpozicija ovarijev – pol tedna,
- zamrznitev oplojenega/neoplojenega oocita – dva tedna,
- zamrznitev ovarijskega tkiva – pol tedna,
- uporaba analogov gonadotropinov – največ en teden (Pagani, 2010).

Zaključki posamičnih študij o tej uporabi so previdni. Opozarjajo na možnost, da bi analogi GnRH lahko zmanjšali učinek kemoterapevtikov (Oktay, Cil, Bang, 2010).

Zaključek

Kdaj lahko mlada ženska po zdravljenju raka na dojki spet zanosi? Hitra nosečnost (v dveh letih) po končanem zdravljenju pri ženskah z ugodnimi napovedniki bolezni (low risk breast cancer) zelo verjetno ne vpliva na prognozo bolezni. Optimalni čas za naslednjo nosečnost je odvisen od starosti bolnice, prognoze bolezni, dejavnikov tveganja ob postavitvi diagnoze bolezni, dolžine in vrste sistemskega pomožnega zdravljenja ter preostale plodne sposobnosti (Maltaris et al., 2008).

Svetuje se, naj ženska nosečnost odloži za dve do tri leta, kar je čas, v katerem se bolezen največkrat ponovi, vsekakor pa ne za manj kot šest mesecev od popolnoma zaključenega sistemskega zdravljenja s kemoterapijo. Upoštevati moramo še čas, ki je potreben za maturacijo oocitov. Pri endokrinem (hormonskem) sistemskega zdravljenju napotki niso tako jasni, saj se pri zdravljeni ženski plodna sposobnost lahko povrne kadarkoli, tudi še med jemanjem hormonskih zdravil. Tudi v tem primeru svetujejo, naj ženska počaka vsaj tri do šest mesecev po popolnoma zaključenem zdravljenju (Maltaris et al., 2008; Pagani, 2010).

Mladim ženskam, ki zbolijo za rakom na dojki, še preden so izpolnile svoje želje in načrte glede rojevanja otrok, še vedno ne moremo ponuditi veliko obetajočih spoznanj o tem, kako naj se ohrani njihova plodna sposobnost. To področje je v glavnem še v fazi raziskovanja in zaključkov še ni veliko. Nekatere študije kažejo na ugoden vpliv analogov gonadotropinov pri ohranjanju plodnosti, veliko pa je še nedorečenega in tudi medsebojno učinkovanje zdravil ni dovolj raziskano.

Z mlado bolnico se je potrebno o vsem tem pogovoriti, ji predstaviti nedorečenost dosedanjega znanja o tej problematiki, jo opozoriti, da bo tudi sama verjetno udeležena v raziskavah, če se bo tako odločila. Pri ukrepanju pa je predvsem potrebno upoštevati njene želje in odločitve.

Literatura

1. Gook DA, Osborn SM, Bourne H, Johnston WI. Fertilisation of human oocytes following cryopreservation: normal karyotypes and absence of stray chromosomes. *Hum Reprod.* 1994;9(4):684-91. PMID: 8046024
2. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, Schmidt M, Seufert R, Fischl F, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2008;10(2):206. PMID: 18492214; PMCID: PMC2397531

3. Oktay K, Cil AP, Bang H: Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86(1):70-80.
doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.017
PMid: 16818031
4. Pagani O. Pregnancy following breast cancer. In: *Breast cancer in young women. ESO advanced courses, seminars and symposia; 2-3 september 2010, Berne, Switzerland.* Berne: European School of Oncology; 2010.
5. Santi A. Preservation of fertility. *Breast cancer in young women. ESO advanced courses, seminars and symposia; 2-3 september 2010, Berne, Switzerland.* Berne: European School of Oncology; 2010.

Neda Bizjak, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva,
Splošna bolnišnica »Dr. Franc Derganc«, Šempeter pri Gorici,
Center za bolezni dojk, Ginekološko porodniški oddelek,
Ul. padlih borcev 13 a,
e-naslov:neda.bizjak@bolnisenica-go.si