

Macierzyństwo po leczeniu raka piersi

Maternity after breast cancer treatment

Agnieszka Boratyn-Nowicka¹, Krzysztof Sadowski², Izabela Ulman-Włodarz³

¹ Oddział Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Okulistyki i Onkologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Polska

² Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii w Rudzie Śląskiej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Polska

³ Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Techniczno-Humanistyczna w Bielsku-Białej, Polska

Streszczenie

W ostatnich latach wzrasta liczba kobiet z rozpoznaniem raka piersi, które nie zrealizowały swoich planów macierzyńskich przed chorobą. Leki cytotoksyczne (chemioterapia), stosowane w leczeniu chorych na ten nowotwór, powodują w różnym stopniu uszkodzenie jajników. Wiązane nadzieje z korzystnym wpływem analogów gonadoliberyny na zachowanie płodności nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i obecnie nie zaleca się ich stosowania. Jedynym rozwój metod kriobiologii i rozrodu wspomaganego umożliwia zabezpieczenie potencjału rozrodczego. Odrębnym zagadnieniem jest bezpieczeństwo macierzyństwa po leczeniu raka piersi. Dostępne dane wskazują, że zarówno ciąża jak i karmienie piersią są bezpieczne dla matki i dziecka. Większość wyników pochodzi jednak z badań retrospektywnych, o małej liczebności grup, nie uwzględniających różnorodności zarówno biologii komórek raka, jak i danych klinicznych dotyczących samych pacjentek.

Słowa kluczowe: **rak piersi / niepłodność / ciąża / karmienie piersią /**

Abstract

Recent years have seen a notable increase in the number of breast cancer diagnoses among women who have not fulfilled their maternity plans before the disease. Cytotoxic drugs (chemotherapy), used in the treatment of breast cancer patients, cause varying degrees of damage to the ovaries. The expected favorable effect of gonadoliberin analogues on the preservation of fertility has not been confirmed in clinical trials, and these drugs are currently not recommended for therapy. It is only the development of cryobiology and assisted reproduction techniques that make it possible to preserve the reproductive potential. The safety of the mother and the baby after breast cancer treatment is a separate issue. The available data indicate that both, pregnancy and breast-feeding are safe for the mother and the baby. However, the majority of findings come from retrospective studies covering small sample size and excluding the heterogeneity of both, cancer cells and patient clinical data.

Key words: **breast cancer / infertility / pregnancy / breast-feeding /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Boratyn-Nowicka
Oddział Onkologii Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Okulistyki i Onkologii
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Polska, 40-514 Katowice, ul. Ceglana 35
Tel.: 32 3581496
e-mail: aboratyn-nowicka@szpitalceglana.pl

Otrzymano: 14.03.2014
Zaakceptowano do druku: 10.04.2014

Wstęp

Postęp w diagnostyce i leczeniu chorych na raka piersi spowodował wydłużenie przeżyć oraz spadek umieralności z powodu tego nowotworu, zwłaszcza u kobiet poniżej 50 roku życia [1, 2]. Jednocześnie stwierdza się wzrost liczby zachorowań we wszystkich przedziałach wiekowych [3]. Około 6,6% przypadków raka piersi u kobiet dotyczy kobiet poniżej 40 roku życia, 2,4 % kobiet poniżej lat 35, a 0,65% poniżej 30 roku życia [4, 5]. Z drugiej strony w całym uprzemysłowionym świecie obserwowana jest tendencja do opóźniania macierzyństwa [6]. Konsekwencją wyżej wymienionych czynników jest zwiększająca się liczba kobiet z rozpoznaniem raka piersi, które po zakończeniu leczenia radykalnego pragną zostać matkami lub zachodzą w ciążę w sposób nieplanowany. Obie te sytuacje wiążą się z szeregiem pytań i wątpliwości. W pracy omówiono niektóre zagadnienia związane z płodnością i macierzyństwem kobiet leczonych w przeszłości z powodu raka piersi.

Niepłodność po leczeniu raka piersi

Po leczeniu operacyjnym raka piersi większość pacjentek otrzymuje systemowe leczenie uzupełniające (adjuwantowe), którego celem jest zniszczenie potencjalnie obecnych mikroprzerzutów. Metodami tego leczenia są: chemioterapia, hormonoterapia i terapia trastuzumabem. W zależności od biologii komórek raka, zaawansowania choroby i danych klinicznych stosowana jest jedna lub kilka form leczenia farmakologicznego. Komórki raka piersi u kobiet poniżej 35 roku życia częściej posiadają cechy wpływające na bardziej agresywny przebieg choroby niż u osób starszych. Z tego powodu większości pacjentek proponuje się terapię lekami cytotoksycznymi (chemioterapia). Leki te mogą być także zalecane jako leczenie indukcyjne, przed zabiegiem operacyjnym [7]. Chemioterapia łączy się z dużym ryzykiem zaburzeń funkcji jajników, które mogą mieć postać przemijającego lub trwałego braku miesiączki, bezpłodności lub przedwczesnej menopauzy [8]. Najczęściej dochodzi do uszkodzenia pęcherzyków wzrastających, a następnie do atrezji pęcherzyków pierwotnych, co prowadzi do różnego stopnia zmniejszenia rezerwy jajnikowej [9]. Prawdopodobieństwo zaburzenia funkcji jajników jest wypadkową rodzaju zastosowanych leków, czasu trwania leczenia oraz wieku pacjentki [10]. Szczególnie duże ryzyko trwałej bezpłodności związane jest z zastosowaniem leków alkilujących, do których należy między innymi cyklofosfamid wchodzący w skład szeregu schematów terapeutycznych, czyli zestawów leków stosowanych w leczeniu raka piersi [10, 11]. Dane na temat ryzyka trwałego braku miesiączki po zastosowaniu taksanów (paclitaksel i docetaksel), są sprzeczne [12, 13]. Dane na temat prawdopodobieństwa trwałego ustania krwawień miesięcznych po chemioterapii zebrano w tabeli I.

U większości kobiet z rozpoznaniem raka piersi z nadekspresją receptora HER2 i/lub amplifikacją genu *HER2* w leczeniu uzupełniającym istnieją wskazania do zastosowania trastuzumabu (przeciwciało monoklonalne łączące się z receptorem HER2). Nie wykazano wpływu trastuzumabu na płodność [11]. W przypadku rozpoznania raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, czyli tak zwanego hormonozależnego raka piersi, zalecanym leczeniem pooperacyjnym jest hormonoterapia. W zależności od ocenionego ryzyka nawrotu choroby terapia hormonalna jest jedynym leczeniem systemowym lub prowadzona jest po zakończeniu chemioterapii.

Tabela I. Ryzyko wtórnego braku krwawień miesięcznych po chemioterapii.

Schemat (x ilość cykli)	wiek	Wzrost ryzyka
CMF, CAF, CEF x 6	>40 30-40 <30	>80% 30-70% <20%
FEC x 6	>40 <40	73% 38%
AC, EC x 4	>40 <40	30-70% <20%
AC x 4 → D x 4	40-49 31-39 <31	35% 12% 6%

C – cyklofosfamid, M – metotreksat, F – fluorouracyl, E – epirubicyna, A – doxorubicyna, D – docetaksel zmodyfikowano wg [14]

U kobiet przed menopauzą stosuje się tamoksyfen w monoterapii lub w połączeniu z farmakologiczną supresją czynności jajników preparatami z grupy agonistów gonadoliberyny [7]. Standardowo hormonoterapię stosuje się przez 5 lat, ale wyniki badań dotyczące przedłużenia tego czasu o kolejne 5 lat wskazują na dalsze zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotu i śmierci z powodu nowotworu [15]. Pomimo, że bezpośrednio ryzyko bezpłodności po hormonoterapii jest mniejsze niż po leczeniu cytostatykami długi czas leczenia hormonalnego sprawia, że pacjentki mogą planować ciążę w okresie znacznie zmniejszającej się płodności (np. 35-letnia pacjentka w chwili rozpoznania raka piersi, po pełnym leczeniu będzie po 40 roku życia).

Oczywistym jest fakt, że obecność lub brak regularnych krwawień miesięcznych nie odzwierciedla rzeczywistego stanu płodności, ale inne dane dotyczące wpływu leczenia onkologicznego na płodność są niezwykle skąpe. W praktyce wykonuje się oznaczenia stężeń FSH, LH, estradiolu, inhibiny B i hormonu anti-Mullerowskiego (AMH) oraz dokonuje się pomiarów objętości jajników i ilości pęcherzyków atralnych [16-19]. Badania sugerują, że stężenie hormonu AMH, odzwierciedlającego wcześniejsze etapy rozwoju pęcherzyków i będącego poza wpływem cyklu miesięcznego, może być dobrym markerem pozostałej aktywności jajników [20]. Zaburzenia płodności mogą mieć także podłoże psychogenne [21]. Świadomość rozpoznania choroby nowotworowej łączy się z ogromnym stresem i lękiem, a okaleczający zabieg operacyjny często skutkuje poczuciem utraty kobiecości.

Ochrona płodności w trakcie chemioterapii

Od kilku lat prowadzone są badania nad farmakologiczną protekcją jajników podczas chemioterapii. Należy jednak zaznaczyć, że w świetle niektórych badań wygaśnięcie funkcji jajników może być jednym z mechanizmów działania chemioterapii, a u pacjentek w fazie premenopauzalnej z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi może wpływać na poprawę wyników leczenia i wydłużenie przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych [10, 22, 23]. Opublikowano szereg doniesień wskazujących, że czasowa supresja czynności jajników analogami gonadoliberyny (GnRH) może wykazywać działanie ochronne na ich funkcje [24-26].

Wpływ analogów GnRH na jajniki, polegający na zmniejszeniu produkcji estrogenów, zahamowaniu dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, przerwaniu zależnego od FSH inicjowania rozwoju kolejnych pęcherzyków i zmniejszeniu przepływu krwi przez jajniki, może prowadzić do zmniejszenia toksyczności leków cytotoksycznych na te narządy [8]. Większość opublikowanych badań dotyczących stosowania analogów GnRH w trakcie chemioterapii ma charakter retrospektywny, dotyczy niejednorodnych grup pacjentów, a najczęściej oceniano w nich jedynie powrót regularnych krwawień miesięcznych. Tylko w jednym jednoosobowym badaniu wykazano znaczący odsetek ciąży u pacjentek otrzymujących w trakcie chemioterapii goserelinę [27]. W pierwszym kontrolowanym badaniu randomizowanym wykazano, że w grupie młodych kobiet leczonych z powodu raka piersi chemioterapią i jednocześnie gosereliną zamiennie częściej stwierdzano powrót regularnych krwawień miesięcznych oraz stężenia gonadotropin odpowiadających normom dla kobiet w okresie premenopauzalnym [28]. Wyniki kolejnych badań są jednak sprzeczne [29, 30].

Według obecnych zaleceń brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność stosowania analogów GnRH, jako leków mających korzystny wpływ na zachowanie płodności w trakcie chemioterapii i nie powinny być w tym celu stosowane [31].

Techniki wspomaganego rozrodu

Współczesne metody obejmują krioprezervację embriónów, oocytów lub tkanki jajnika. Pomimo ogromnego postępu w zakresie kriobiologii i rozrodu wspomaganego zabiegi te nadal należą do kosztownych i cechują się znacznym odsetkiem niepowodzeń, szczególnie u pacjentek powyżej 40 roku życia. Należy również mieć na uwadze, że procedury doprowadzające do krioprezervacji wiążą się z opóźnieniem rozpoczęcia chemioterapii na okres 2-6 tygodni [11, 24, 25, 32]. W przypadku kobiet z rakiem piersi dodatkowe wątpliwości, co do bezpieczeństwa przeprowadzenia tych metod, wynikają z biologii samego nowotworu. Zamrażanie, zarówno embriónów jak i oocytów, łączy się ze stymulacją estrogenami, co stanowi potencjalnie ryzyko przyspieszenia rozwoju choroby u pacjentek z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi. Dla tej grupy kobiet badane są alternatywne sposoby stymulacji z użyciem tamoksifenu lub inhibitorów aromatazy [33-35]. Z kolei krioprezervacja tkanki jajnika, a później jej retransplantacja, wiąże się z obawą o możliwość ponownego wprowadzenia komórek nowotworowych [36].

Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*), dotyczących sposobów zachowania płodności u chorych leczonych z powodu choroby nowotworowej, krioprezervacja embriónów i oocytów są metodami skutecznymi, bezpiecznymi i są zalecane. Krioprezervacja tkanki jajnika i procedury jej przeszczepienia niewymagające stymulacji jajników zostały ocenione jako metoda eksperymentalna [31].

Ciąża po leczeniu raka piersi a bezpieczeństwo matki

Przez lata panowało przekonanie o szkodliwym wpływie ciąży u kobiet, u których w przeszłości rozpoznano raka piersi. Uważano, że gwałtowny wzrost i utrzymywanie się wysokich stężeń estrogenów i innych hormonów zwiększa prawdopodobieństwo

nawrotu choroby. Często kobietom, które po leczeniu raka piersi zaszły w ciążę, zalecano aborcję. Dane z retrospektywnych badań populacyjnych sugerują, że ciąża nie tylko nie pogarsza rokowania po leczeniu raka piersi, a wręcz może przynosić efekt ochronny [37, 38]. Metaanaliza 14 badań dotyczących pacjentek po leczeniu raka piersi wykazała 41% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie kobiet, które zaszły w ciążę [39].

Niezwykle ważny jest również psychiczny aspekt macierzyństwa, który jako nasilenie pozytywnych emocji i ułatwienie świadomości powrotu do pełnego zdrowia, jest istotnym elementem rehabilitacji psychicznej kobiet po leczeniu raka piersi. Brak jest jednak pewnych dowodów, że ciąża jest absolutnie bezpieczna, zwłaszcza u kobiet z rozpoznaniem hormonozależnym rakiem piersi. Jedynie kontrolowane badania prospektywne pozwolą bliżej określić możliwy wpływ ciąży na rokowanie u kobiet po leczeniu raka piersi. Wyniki ostatnio opublikowanego badania sugerują, że ciąża po leczeniu wczesnego hormonozależnego raka piersi nie ma wpływu na częstość nawrotu choroby [40]. Duże wątpliwości budzi ciąża u kobiet z mutacją w genie *BRC1* lub *BRC2*. Kobiety te często chcą zostać matkami a oprócz lęku o możliwość nawrotu choroby i zachorowania na kolejny nowotwór obawiają się przekazania mutacji potomstwu. Wyniki wieloosobowego badania nie potwierdziły, że ciąża wpływa na rozwój nowotworu u nosicielek mutacji [41]. Należy jednak pamiętać, że kobiety te wymagają szczególnej opieki zarówno medycznej jak i psychologicznej.

Odrębnym zagadnieniem jest odpowiedź na pytanie, czy kobieta po leczeniu raka piersi jest wyleczona. Pomimo poznawania coraz liczniejszych czynników wpływających na ryzyko nawrotu rak piersi jest chorobą, w której to ryzyko występuje zawsze. Prawdopodobieństwo to jest największe w ciągu pierwszych 2-3 lat po zakończeniu terapii. Z tego powodu w codziennej praktyce większość onkologów sugeruje, aby nie planować ciąży przez ten okres.

Bezpieczeństwo dziecka matki leczonej z powodu raka piersi

Dostępne dane nie wskazują aby ryzyko wad wrodzonych i nowotworów u dzieci matek po leczeniu raka piersi było większe niż ryzyko populacyjne [42, 43]. Oczywiście stwierdzenie to nie dotyczy nosicielek mutacji predysponujących do powstawania nowotworów. Biorąc pod uwagę czas dojrzewania oocytów zaleca się, aby pomiędzy zakończeniem chemioterapii a poczęciem upłynęło co najmniej 6 miesięcy. Dane na temat bezpieczeństwa tamoksifenu są mniej jednoznaczne, ale zaleca się co najmniej okres 3-6 miesięcy [44]. Brak jest dowodów na teratogenne działanie trastuzumabu [45]. Nie ma dowodów, że ciąża u kobiet leczonych wcześniej z powodu raka piersi jest związana z jakimkolwiek zagrożeniem dla zdrowia dziecka [46, 47]. Jednak w badaniu szwedzkim wykazano zwiększenie liczby przedwczesnych urodzeń < 32 tygodnia, niskiej masy urodzeniowej < 1500 g i konieczności rozwiązania przez cięcie cesarskie, co może sugerować konieczność bardziej czujnego prowadzenia ciąży [47].

Karmienie piersią po leczeniu raka piersi

Pomimo braku badań dotyczących potencjalnego wpływu laktacji na nawrót raka piersi dostępne pośrednie dane oraz obserwacje kliniczne potwierdzają, że kobiety po leczeniu raka

piersi mogą bezpiecznie karmić piersią. Kobiety po amputacji piersi mogą karmić drugą piersią. U kobiet po leczeniu oszczędzającym laktacja w piersi leczonej występuje 30-50%, przy prawidłowej laktacji w drugiej piersi [48, 49]. Czynniki, które wpływają na wystąpienie laktacji w leczonej piersi, to: umiejscowienie guza i związane z tym miejsce przeprowadzenia cięcia, dawka promieniowania i rodzaj radioterapii [48, 50]. Często kobiety po leczeniu raka piersi przerywają karmienie piersią, a jako powód rezygnacji podają niewystarczającą ilość mleka. Należy informować matki, że produkcja mleka przez jedną pierś jest wystarczająca, aby zaspokoić potrzeby żywieniowe dziecka.

Podsumowanie

Zajście w ciążę po leczeniu z powodu raka piersi nadal łączy się z wieloma pytaniami. Dostępne dane wskazują, że zarówno ciąża jaki i karmienie piersią są bezpieczne dla matki i dziecka. Wyniki te pochodzą jednak głównie z badań retrospektywnych i populacyjnych, co nie zawsze pozwala rozwiązać wszystkie wątpliwości zarówno przyszłej matki jak i opiekujących się nią onkologów i ginekologów. Chcąc wykazać bezpieczeństwo ciąży i laktacji, uwzględniając odmiennosć rodzajów raka piersi, a zwłaszcza hormonowrażliwość, niezbędne są prospektywne badania kliniczne.

Dwie organizacje zajmujące się problematyką raka piersi *Breast International Group* (BIG) i *North America Breast Cancer Group* (NABCG) połączyły swe siły i wspólnie zaplanowały międzynarodowe prospektywne badanie młodych kobiet z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi, które chcą zajść w ciążę.

Podjęto również inicjatywę stworzenia bazy i zbierania w sposób prospektywny danych na temat zachowania płodności, leczenia objawów menopauzy, czasu trwania leczenia, jakości życia a także skuteczności podjętego leczenia onkologicznego kobiet leczonych z powodu raka piersi.

Oświadczenie autorów:

1. Agnieszka Boratyn-Nowicka – autor koncepcji pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa - autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Krzysztof Sodowski – współautor tekstu pracy, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
3. Izabela Ulman-Włodarz – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów i nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Smigal C, Jemal A, Ward E, [et al.]. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006, 56 (3), 168-183.
2. Maciejczyk A, Szelachowska J, Ekiert M, [et al.]. Analysis of BCRP expression in breast cancer patients. *Ginekol Pol.* 2012, 83 (9), 681-687.
3. Merlo DF, Ceppi M, Filliberti R, [et al.]. Breast cancer incidence trends in European women aged 20-39 years at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012, 134 (1), 363-370.
4. Anders CK, Johnson R, Litton J, [et al.]. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009, 36 (3), 237-249.
5. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, [et al.]. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One.* 2009, 4 (11), e7695.
6. Witek A, Badys-Szyndlar M. Ciąża po 40 roku życia-nowa norma w położnictwie *Przegląd Menopauzalny.* 2006, 5, 306-310.
7. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, [et al.]. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013, 24 Suppl 6, vi7-23.
8. Pagani O, Partridge A, Korde L, [et al.]. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat.* 2011, 129 (2), 309-317.
9. Meirov D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2001, 7 (6), 535-543.
10. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006, 24 (36), 5769-5779.
11. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, [et al.]. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol.* 2010, 19 (1), e47-55.
12. Tham YL, Sexton K, Weiss H, [et al.]. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol.* 2007, 30 (2), 126-132.
13. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, [et al.]. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer.* 2010, 116 (4), 791-798.
14. Christinat A, Di Lascio S, Pagani O. Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long? *J Thorac Dis.* 2013, 5 (Suppl 1), 36-46.
15. Davies C, Pan H, Godwin J, [et al.]. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013, 381 (9869), 805-816.
16. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, [et al.]. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod.* 2003, 18 (4), 700-706.
17. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, [et al.]. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2007, 96 (12), 1808-1816.
18. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, [et al.]. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod.* 2006, 21 (10), 2583-2592.
19. Sikora-Szczesniak D, Sikora W. Fertility sparing surgical treatment of malignant ovarian tumors in the reproductive age group of women. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 27-32.
20. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013, 49 (16), 3404-3411.
21. Wasser SK, Sewall G, Soules MR. Psychosocial stress as a cause of infertility. *Fertil Steril.* 1993, 59 (3), 685-689.
22. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr, [et al.]. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2010, 362 (22), 2053-2065.
23. Markowska A, Pawalowska M, Markowska J, [et al.]. Influence of oncological treatment on fertility of women and pregnancy outcome. *Ginekol Pol.* 2010, 81 (6), 446-451.
24. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist.* 2006, 11 (5), 422-434.
25. Ajala T, Rafi J, Larsen-Disney P, Howell R. Fertility preservation for cancer patients: a review. *Obstet Gynecol Int.* 2010, 2010, 160386.
26. Urruticoechea A, Arnedos M, Walsh G, [et al.]. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast Cancer Res Treat.* 2008, 110 (3), 411-416.
27. Wong M, O'Neill S, Walsh G, [et al.]. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol.* 2013, 24 (1), 133-138.
28. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009, 91 (3), 694-697.
29. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, [et al.]. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol.* 2011, 29 (17), 2334-2341.
30. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, [et al.]. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011, 306 (3), 269-276.
31. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, [et al.]. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013, 31 (19), 2500-2510.
32. Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin.* 2005, 55 (4), 211-228; quiz 263-214.

33. Oktay K, Buyuk E, Davis O, [et al.]. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod.* 2003, 18 (1), 90-95.
34. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, [et al.]. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol.* 2005, 23 (19), 4347-4353.
35. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, [et al.]. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91 (10), 3885-3890.
36. Sonmezer M, Shamonki M, Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation: benefits and risks. *Cell Tissue Res.* 2005, 322 (1), 125-132.
37. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, [et al.]. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer.* 2003, 98 (6), 1131-1140.
38. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol.* 1994, 170 (3), 818-823.
39. Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, [et al.]. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer.* 2011, 47 (1), 74-83.
40. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, [et al.]. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol.* 2013, 31 (1), 73-79.
41. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, [et al.]. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 2006, 98 (8), 535-544.
42. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, [et al.]. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med.* 1998, 338 (19), 1339-1344.
43. Green DM, Whitton JA, Stovall M, [et al.]. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 187 (4), 1070-1080.
44. Azim HA, Jr., Peccatori FA, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011, 11 (2), 287-298.
45. Azim HA, Jr., Metzger-Filho O, de Azambuja E, [et al.]. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat.* 2012, 133 (1), 387-391.
46. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, [et al.]. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2006, 94 (1), 142-146.
47. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med.* 2006, 3 (9), e336.
48. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, [et al.]. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J.* 2005, 11 (5), 399-403.
49. Azim HA, Jr., Belletini G, Gelber S, Peccatori FA. Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat.* 2009, 114 (1), 7-12.
50. Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 1995, 18 (1), 40-43.

Polish Gynaecology

Ginekologia Polska

Warunki prenumeraty

Upraszamy informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali Ginekologię Polską po wcześniejszym opłaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Upraszamy prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2015 rok wynosi 180,00 PLN. +VAT.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przysyłać na adres: Redakcja „Ginekologii Polskiej”

Małgorzata Skowrońska
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. 061 84-19-265; fax.: 061 84-19-465
e-mail: redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl; ginpol@onet.eu
www.ginekolpol.com

Wpłaty należy dokonywać na konto:

ING Bank Śląski – nr konta: **14 1050 1953 1000 0023 1354 3718**

Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim znajduje się na stronie: www.ginekolpol.com

Redakcja