

Opća županijska bolnica Požega, Služba za kirurške bolesti,*
Služba za ginekologiju i porodništvo,** Služba za dijagnostiku***

RAK DOJKE I TRUDNOĆA – Dileme i kontroverze **BREAST CANCER AND PREGNANCY – Dilemmas and Controversies**

Josip Fajdić, Damir Hodžić,** Željko Glavić,* Nikola Gotovac****

Pregled

Ključne riječi: rak dojke, trudnoća

SAŽETAK. Rak dojke u trudnoći i dojenju se pokazao rijetkim ali veoma izazovnim kliničkim problemom u čijem rješavanju osim medicinskih svoje mjesto nalaze još pravna, etička, religijska i psihosocijalna načela. U radu je prikazana evolucija medicinskih stavova od krajnje pesimističkih koji su prevladavali u prošlosti, do suvremenih stavova koji vrijede danas, kada se trudnoća smatra koincidencijom a ne razlogom bolesti, a ipak se pred liječnika postavljaju u svjetlu brojnih dilema. Unatoč rijetkoj pojavnosti od 0,2%–3,8% trudnica među oboljelim, odnosno 1:3.000–1:10.000 trudnoća, izdvajaju se brojne dileme i kontroverze u dijagnostici, liječenju i drugim aspektima koje su od presudnog interesa kako za liječnika tako i za bolesnicu. Iz pravilnog pristupa u rješavanju brojnih navedenih dilema proizlaze brojne prognostičke implikacije za majku i dijete. Cilj je ovoga rada unatoč dovoljno usaglašenim stavovima vezanim uz ovaj medicinski multidisciplinarno prožet problem, ukazati upravo na najbitnije dileme koje izazivaju pozornost struke.

Review

Key words: breast cancer, pregnancy

SUMMARY. The incidence of breast cancer during pregnancy and breast-feeding is a very rare but challenging clinical problem whose solution, along with medical, also involves legal, ethical, religious and psychosocial standards. In this study, the evolution of medical views on the subject has been presented. From extremely pessimistic ones, which were prevalent in the past, to modern views which are valid today when pregnancy is considered a mere coincidence and not a cause for the disease. However, the doctor is faced with them in the way of a number of dilemmas. In spite of the rare incidence of breast cancer among pregnant women, there are only 0.2% to 3.8% cancerstricken patients, that is 1:3,000–1:10,000 pregnancies, there appear still numerous dilemmas and controversies regarding breast cancer diagnostics, treatment and other aspects that are of crucial interest both for the doctor and the patient. From the correct approach to solving many of those dilemmas arise many prognostic implications both for the mother and the child. Despite adequately conformed views on this multidisciplinary pervading problem in medicine, the aim of this study is to point to the most fundamental dilemmas which draw the attention of the medical profession.

Uvod

Rak dojke u trudnoći (u daljnjem tekstu RDT) je definiran kao maligna neoplazma dojke, koja se javlja za vrijeme trudnoće ili tijekom jedne godine nakon poroda, neovisno u dužini dojenja.¹ Ovisno o izvorima podataka, incidencija ove ipak rijetke bolesti iznosi od 0,2%–3,8% od ukupnog broja trudnoća, uz nešto veću učestalost među starijim trudnicama i dojiljama.² Ipak, uz karcinom vrata maternice, ovaj je malignom zasigurno najčešća zloćudna bolest za vrijeme trudnoće s učestalošću od 1:3.000 do 1:10.000 trudnoća, ili 1–2% svih malignih bolesti dojke.

Kada se pojavi tijekom trudnoće, ova bolest za liječnika i za majku izazovan je problem protkan velikim dilemama u kojima se međusobno suprotstavljaju dvije opcije: nastavak trudnoće i aktivno liječenje malignoma.² Stoga je u liječenju nužan multidisciplinarni pristup koji osim kirurga i ginekologa uključuje još patologa, citologa, onkologa i psihologa.

Prema povijesnim podacima još od Samuela Grossa (1880.) te kasnije Haagensena i Stouta (1943.), ta je bolest smatrana neizlječivom.^{3,4} Ovakvo razmišljanje je dugo vremena frustriralo brojne liječnike koji su smatrali trudnoću razlogom za najgoru prognozu raka dojke.⁵ Danas

su dakako pogledi na ovu bolest s dijagnostičkog i terapijskog stajališta bitno izmijenjeni, a u liječenju je istaknuta sintagma: liječiti karcinom a trudnoću sačuvati! Međutim, postoje okolnosti koje su uvjetovane stupnjem osnovne bolesti i stadijem trudnoće, čime su determinirani opseg i modaliteti liječenja. Ovo posebno vrijedi za radioterapijske i kemoterapijske postupke kod RDT-a.

Cilj je ovoga rada ukazati na određene kontroverze i dileme koje se neminovno javljaju u dijagnostici i liječenju te prognozi ove bolesti, u specifičnim okolnostima kada su u pitanju dva života. Jednako tako, unatoč već dovoljno usaglašenim stavovima o brojnim pitanjima iz ovoga medicinski multidisciplinarno prožetog problema, čini se potrebnim ukazati na određene dileme koje i danas izazivaju pozornost struke.

Dileme

Kašnjenje u postavljanju dijagnoze

Odgovornost za dijagnostičko zakašnjenje leži kako na liječniku tako i na bolesnici, a ono je u prosjeku od 2–15 mjeseci duže nego u žena koje nisu trudne.⁵ Ovaj paradoks dobiva još više na značenju ako se zna da je svaka

trudnica višekratno pregledana tijekom trudnoće, mnoge jednom mjesečno. Ova činjenica otvara pitanje: nije li kašnjenje u dijagnostici glavni razlog lošijoj prognozi za većinu bolesnica sa RDT-om?⁵⁻¹¹

Činjenica na koju ukazuju mnoge studije je da u 47%–89% žena s rakom dojke u trudnoći, u momentu otkrivanja tumora postoje već aksilarne metastaze,^{5,10,12,13} što otvara dodatnu dilemu: ili je RDT mnogo agresivnija bolest ili je presudno kašnjenje u postavljanju dijagnoze? Da bolest u trudnoći nije agresivnija u odnosu na žene koje nisu trudne, potvrđuju analize usporednih grupa trudnih i netrudnih žena, prema dobi i stupnju oboljenja, liječene u istim ustanovama od istih liječnika.^{13,14} Petrek i sur.¹³ spominje 56 bolesnica s RDT-om u usporedbi s 166 bolesnica bez trudnoće, a Giacalone i sur.¹⁵ uspoređuju 178 trudnica sa 120 netrudnih oboljelih od raka dojke: preživljenje je prema stadijima bolesti u obje skupine bilo podjednako. Teškoće pri detekciji RDT-a pokušavaju se opravdati hipertrofijom dojke u trudnoći s poznatim anatomsko-fiziološkim promjenama (retencija vode, lobularna hiperplazija, žljezdana proliferacija te pojačana prokrvljenost) koje znatno zamagljuje sliku bolesti ili obeshrabruju liječnika u traganju za istom, imajući pri tome u vidu moguće štetne efekte pojedinih dijagnostičkih zahvata.

Konačno, treba istaknuti i ona granična područja koja u dijagnostici mogu biti kamen smutnje. To su prije svega neke morfološke promjene dojke u trudnoći: ciste, galaktocela, fibroadenomi, upale, lokalizirani infekti, laktacijski mastitis, konglomerati lobularne hiperplazije i sl.

Preoperacijski staging osnovne bolesti

Iako ne postoji nekakav minimum dijagnostičkih postupaka prije početka liječenja RDT-a, svima je cilj određivanje pravilnog stadija osnovne bolesti te isključenje ili potvrda metastaza.

Kako je većina pretraga vezana uz radiologiju ili su radioizotopske (nuklearno-medicinske), uz činjenicu da su dosta opterećene težinom ionizantnog zračenja, dok ultrazvuk nije pogodan za otkrivanje udaljenih metastaza, brojne su kontroverze glede njihovog provođenja. Na drugoj strani, stupanj bolesti u trudnoći je teško odrediti na osnovi krvnih testova, jer su neki od njih, kao npr. alkalna fosfataza u trudnoći, povećani. Isto tako, neki testovi funkcije jetre i tumorski biljezi (CEA i CA 15-3) su u trudnoći fiziološki povećani i nisu od većeg značenja kao što su izvan trudnoće.

Radioizotopske pretrage pružaju neke korisne informacije ali ne lokaliziraju metastaze i ne omogućuju definitivnu dijagnozu bolesti.

Lista otegotnih okolnosti završava sa scintigrafijom kostiju koja također pobuđuje određene dileme. Naime, u više je studija dokazano da je scintigrafija kostiju za vrijeme trudnoće jedno vrlo proturječno područje preoperacijske dijagnostike sa ciljem stupnjevanja osnovne bolesti.¹⁶ Ovom je pretragom dokazano svega 3–7% koštanih metastaza kod tumora I. i II. stadija, naspram 25%–40% koštanih metastaza otkrivenih u III. stadiju bolesti i

u bolesnica s manifestnim bolovima u kostima,¹⁷ što u trudnica s bolovima u kostima u I. i II. stadiju bolesti daje prednost kompjutoriziranoj tomografiji.

Pojačana agresivnost raka dojke u trudnoći?

Je li rak dojke u trudnoći malignom pojačane agresivnosti u odnosu na onaj izvan trudnoće, pokušalo se u literaturi objasniti mnogim teorijama. Izdvajamo neke od njih.

Vaskularna teorija, prema kojoj se pojačana sklonost metastaziranju raka dojke u trudnoći u limfne čvorove pazuha može pripisati arterio-venskoj i limfnoj hiper-vaskularizaciji koja je za vrijeme trudnoće vrlo izražena.^{6,14,18}

Hormonska teorija, koja posebnu pažnju usmjerava prema estrogenima za koje se već dugo sumnja da potpomažu stanični rast, a »optužuju« se i za lošu prognozu raka dojke u III. trimestru trudnoće.¹⁹ Također ova teorija usmjerava pažnju prema prolaktinu koji je povećan za vrijeme trudnoće, a inače stimulira razvoj raka dojke miševa.²⁰

Imunološka teorija počiva na varijabilnoj imunološkoj toleranciji trudnoće i njezinim induciranim modifikacijama: pojačano izlučivanje kortizola uz pad limfocita T i imunoglobulina.²⁰⁻²³

Čini se, da bi ova teorija najprije mogla objasniti izostanak imunološkog odgovora prema karcinomatoznom bujanju primarnog tumora, kao i pojavu regionalnih i visceralnih metastaza.

Uz izostanak egzaktnog etiološkog objašnjenja pri RDT-u, postoje teorije vezane uz širenje tumorskih stanica tijekom trudnoće, a to je imunološka deprecijacija uvjetovana imunosupresijskim djelovanjem kortikosteroida koji su u trudnoći povišeni za dva-tri puta.

Sve je više vjerojatno da bolest nastaje zahvaljujući vlastitoj tumorskoj biologiji daleko prije njene kliničke manifestacije, što znači da je trudnoća samo koincidentna manifestacija.

Problem biopsije dojke u trudnoći

Biopsija dojke trudne žene ili žene u laktaciji, zbog ranije navedenih anatomsko-fizioloških promjena u dojci, ima posebna obilježja. Zbog pojačane vaskularnosti biopsija dojke trudnice zahtijeva brižnu hemostazu radi prevencije potoperacijskog hematoma. U laktaciji dojka je izložena još i pojačanoj infekciji. Naime, kako je mlijeko idealno hranilište za bakterije, infekcije su mnogo češće, a upalni proces brzo progredira na čitavu dojku zahvaljujući dobroj međusobnoj povezanosti velikih i u trudnoći proširenih duktusa.

Zbog rizika od razvoja infekcije i nastanka mliječne fistule, uputno je u babinjače smanjiti laktaciju prije biopsije. Da bi se to postiglo pojedinci sugeriraju primjenu bromokriptina sa ciljem smanjenja razine prolaktina i zaustavljanja laktacije.^{22,23} Općenito gledano, rizik od nastanka mliječne fistule je vrlo nizak kod perifernih lezija u dojci, što nije slučaj kod dubokih, centralno postiranih infiltrata ili procesa.²²

Zbog svega spomenutog određeni broj kirurga pokazuje negativistički stav prema biopsiji dojke trudne žene ili žene u laktaciji, s mogućim kobnim posljedicama po bolesnicu, što je posebno evidentno u studiji autora Petreka i sur.¹³

Dileme u liječenju raka dojke u trudnoći

Od samog je početka u liječenju RDT-a dilema: ignorirati trudnoću i liječiti rak dojke, ili trudnoću čuvati a osnovnu bolest samo pratiti?

Kirurško liječenje

Kako je kirurško liječenje najčešće prvi i izuzetno važni korak u liječenju raka dojke (ne samo u trudnoći), postoji samo minimalna dilema glede izbora modela kirurškog postupka u trudnoći. Naime, nasuprot praksi koja se afirmirala u bolesnica izvan trudnoće, gdje postoji argumentiran zahtjev za što širom primjenom poštenih operacijskih zahvata (kvadrantektomija, segmentektomija), u trudnoći je ipak modificirana radikalna mastektomija dobila prednost pred konzervirajućom kirurgijom dojke, bez obzira na stadij trudnoće. To vrijedi dakako i za niže stadije bolesti: I. i II. stadij.

Dilema nastaje ukoliko bolesnica (obično mlađe dobi) sama inzistira na poštenom operacijskom zahvatu. U prilog takvoj odluci mogu biti niži stadiji bolesti uz obilnatu postoperativnu radioterapiju.²²

Izbor anestezije povezan s problemom RDT-a se rjeđe spominje u literaturi, što bi moglo upućivati na zaključak da ne postoje sporna stajališta u izboru postupka. Ipak Barnavon i Wallack²¹ preporučuju kirurzima (ukoliko je blizu termin poroda) operaciju pod lokalnom anestezijom. Naime, opća anestezija se za vrijeme trudnoće komplicira zbog povećanog minutnog volumena srca, povećane srčane frekvencije i povećanog ukupnog volumena cirkulirajuće krvi. Istovremeno u krvnoj slici se povećava broj trombocita uz porast fibrinogena. Uz to, u trudnoći je normalno podignut ošit te je u ležećem položaju smanjen kapacitet pluća uz položajnu hipotenziju itd.²⁴ Nije zamijećen razorni efekt dušičnog oksidula i halotana. Ove se plinove pokušava povezati s preranim porodom, ali je vjerojatnije da je on ovisan više o pelvičnim operacijama, a manje o vrsti i tehnici anestezije.²

Radioterapija

Da bi se dileme vezane uz primjenu radioterapije svele na minimum treba imati na umu da rizik od zračenja fetusa ovisi o vremenu ekspozicije, udaljenosti od izvora zračenja te vrsti i energiji izvora zračenja.²⁵ Ipak, za potpuno razumijevanje radijacijskog rizika za embrij, potrebno je etapno razmatranje štetnosti radijacije prema stupnju razvoja embrija.

1. Ekspozicija radijaciji u tzv. predimplantacijskoj fazi (0–10 dana) tj. od fertilizacije do implantacije embrija. Ovdje je doza zračenja od 0,5–0,6 Gy već letalna!
2. Izlaganje zračenju fetusa u fazi organogeneze (do 8 tjedana) može dovesti do ozbiljnih razvojnih anomalija kao što su zaostajanje u rastu, kardiotoksičnosti

i neurotoksičnosti s pripadajućim sekvelama, ukoliko je primjenjena doza već od 10 cGy.⁶

3. Nakon perioda organogeneze fetus je znatno otporniji na ionizantno zračenje i oštećenje ploda je po toj osnovi znatno manje.

Utvrđeno je da doza ozračivanja fetusa i majke do 5 cGy ne dovodi do intrauterinog zaostajanja u razvoju i kongenitalnih malformacija, izuzev onih nuspojava ionizantnog zračenja koje možemo okarakterizirati kao stohastične.^{25–30}

Kemoterapija

Teratogenost citostatika direktno je ovisna o stadiju trudnoće u kojem su aplicirani. Bez ikakve dvojbe, najveća je teratogenost dokazana u I. tromjesečju trudnoće, posebice pri primjeni polikemoterapije i to u rasponu od 10%³¹ do 16%,³² od čega oko 3% otpada na velike anomalije koje zahvate fetus. Efekti vezani uz fetus su ovisni o dobi trudnoće, visini doze i sinergizmu s drugim lijekovima, kao i o individualnim reakcijama na lijek.^{2,3}

Dvojbe izaziva uloga placentarne »barijere«. Dok za neke antineoplastične lijekove ona može predstavljati jaku biološku barijeru, većina njih ipak brzo prodire kroz nju s direktnim utjecajem na embrij.³³ U II. i III. tromjesečju primjena ovih lijekova može biti razlogom kašnjenja u razvoju in utero, zatim nedonešenosti te kardio i neurotoksičnosti.

Svakako je najkontroverznije područje primjene kemoterapije u II. trimestru trudnoće, jer tada prekid trudnoće predstavlja izuzetno psihološko i etičko opterećenje za roditelje i liječnika.

Ukoliko se odluči za nastavak terapije citostaticima, ona se može primijeniti uz obvezno informiranje roditelja o potencijalnim rizicima za fetus. U III. trimestru čini se ipak da je prihvatljivo odgoditi aplikaciju citostatika do iza poroda.

Lijekovi se na različite načine klasificiraju prema njihovom štetnom utjecaju na fetus. Tako su kemoterapeutici na žalost skupina lijekova koji bez iznimke ulaze u tzv. američku skupinu »D«, a tu spadaju preparati od kojih se može očekivati povišena učestalost malformacija ili ireverzibilnih oštećenja fetusa, a gotovo nema neškodljivih citostatika za fetus u trudnoći.³⁴ Kemoterapija je kontraindicirana za vrijeme dojenja radi prijelaza citostatika u mlijeko majke radi čega dojenje obično treba prekinuti.

Primjena tamoksifena u trudnoći

Tamoksifen je lijek koji onemogućava učinke estrogena na druga tkiva. Koje su prednosti i rizici?

U jednom istraživanju u SAD-u u skupini žena u dobi od 35 godina ili starijim, koje su uzimale 20 mg tamoksifena dnevno kroz pet godina, bilo je oko 50% manje dijagnoza invazivnog raka dojke u usporedbi s placebo skupinom!

Istraživanje o prevenciji raka dojke (Breast Cancer Prevention Trial – BCPT) pokazalo je, da se u žena dobi od 35 godina i više, primjenom tamoksifena može umanjiti

rizik razvoja raka dojke, uz povećanje rizika nastanka raka maternice, tromboze i drugog. Ovi posljednji rizici rapidno rastu u žena iznad 50 godina života. Međutim, s obzirom na u posljednja dva-tri desetljeća vrlo raširenu primjenu tamoksifena u liječenju raka dojke premenopausalnih žena, postavlja se pitanje učinkovitosti i sigurnosti primjene toga preparata za vrijeme trudnoće. Primjena tamoksifena u trudnoći je kompleksna, no nije nužno povezana s oštećenjem fetusa i može se razmotriti kao terapijska opcija u selekcioniranim slučajevima.³⁵ Uz oskudnost pisanih podataka izdvajaju se ona koja govore o izostanku bilo kakve teratogenosti tamoksifena.³⁶ Ipak, preciznija zaključivanja o ovome problemu su znatno opterećena nedostatkom referentne dokumentacije.

Prva trudnoća kao prezervirajući čimbenik razvoja raka dojke

Oko 15% karcinoma dojke se razvije u fertilnoj dobi žene, a sve je više dokaza da se taj broj povećava u premenopausalnih žena. Danas je sve nazočniji trend pomicanja termina prve trudnoće za kasnu fertilnu dob, što je motivirano osobnim, profesionalnim ili nekim drugim razlozima. To daje povoda očekivanju sve većeg broja oboljelih od raka dojke u trudnoći ili kasnije u laktaciji.³⁷

Sve je više pobornika mišljenja kako je prva donošena trudnoća u ranoj, ali zreloj fertilnoj dobi najdjelotvornija prirodna zaštita od raka dojke u žena³⁸ i to zbog »glandularnog sazrijevanja u trudnoći i zaštitnog efekta progesterona«. Obrnuto, trudnoća u kasnijoj dobi »potiče stvaranje stanica već transformiranih menstrualnim izlučivanjem estrogena«.³⁹⁻⁴³

S obzirom da klinički evidentan rak dojke u vrijeme postavljanja dijagnoze predstavlja substrat višegodišnjeg mikroskopskog rasta,^{44,45} moguće su u određenog broja mladih žena i koegzistirajuće prethodne trudnoće s prikrivenim, nedijagnosticiranim rakom dojke.

Zato smo, iako bez egzaktnih dokaza, skloni prvu trudnoću u ranoj zreloj fertilnoj dobi smatrati prezervirajućim čimbenikom u razvoju kasnijeg raka dojke.

Trudnoća nakon liječenog raka dojke

Posebno je aktualna dilema: smije li žena s liječenim rakom dojke zanijeti, a ako zanesse, kakav će ishod imati takva trudnoća?⁴⁶

Oko 7% mastektomiranih žena fertile dobi rađaju,⁴⁷ a 70% tih trudnoća se događa u prvih pet godina nakon izlječenja od raka dojke.⁴⁸ Još je 1973. godine Harington ustvrdio da je preživljavanje bolesnica s trudnoćom i porodom nakon liječenja raka dojke nešto duže nego u žena koje nisu zatrudnjele.⁴⁹ Nakon njega veći broj autora potvrđuje tezu da trudnoća nakon liječenog raka dojke ne povećava rizik za novu pojavu bolesti.⁴⁶ Prema podacima iz publikacija o bolesnicama koje su zatrudnjele i rodile nakon liječenja raka dojke, preživljenje je bilo jednako kao i u onih koje nisu rodile,^{50,51} dok neki autori^{14,49,52,53} utvrđuju čak i duže preživljavanje.

Neki autori u istoj kategoriji ispitanica utvrđuju znatno rjeđu pojavu lokalnog recidiva bolesti^{54,55} i rjeđe javljanje kasnih metastaza.

Na drugoj strani, postoje sasvim otvoreni zahtjevi da se trudnoće začete nakon liječenog raka dojke prekidaju bez obzira na vrijeme proteklo od završetka liječenja, kao i načina liječenja.^{46,56,57} Iako nema znanstveno utemeljenog tumačenja koje bi objasnilo relativno povoljan utjecaj trudnoće na razvoj bolesti, ostaje otvoreno pitanje i dilema: zašto se u značajnom broju protokola nastoji afirmirati teza o nužnosti terapijskog pobačaja u žena liječenih od raka dojke, iako se u istim publikacijama ne spominje lošiji prognostički izgled tih bolesnica? Odnosno, nije li u većini učinjenih pobačaja bio vodeći psihološko-socijalni motiv?

Unatoč svim dilemama, čini se nužnim poštivati konsenzusom prihvaćen stav većine autora da se bolest mora testirati kroz dvije, odnosno pet godina (u bolesnica s pozitivnom aksilom) nakon liječenja, čime bi se dobili dragocjeni podaci o lokoregionalnom stanju bolesti.

Opravljanost terapijskog pobačaja

Desetljećima je terapijski pobačaj kontroverzno pitanje u liječenju RDT-a, a usko je povezano s tzv. subsekventnom trudnoćom ili trudnoćom nastalom nakon liječenog raka dojke.

Nasuprot povijesnim stavovima kada je prekid trudnoće bio pravilo, od 1963. god. kliničari potaknuti dilemom znači li učinjeni abortus ujedno i bolju prognozu za samu bolesnicu, danas je u cijelosti promijenjen stav, jer je utvrđeno da terapijski abortus nije nikakva prognostička prednost.⁵⁸ Naravno da dilemu može potencirati i stav same bolesnice ukoliko ona inzistira na očuvanju trudnoće.

Iako su pogledi vezani uz terapijski pobačaj različito intonirani, smatra se da je on indiciran u sljedećim slučajevima:²

- a) kada se očekuje oštećenje fetusa zbog nastavka intenzivne adjuvantne terapije (prvi trimestar trudnoće),
- b) progresivni razvoj bolesti,
- c) ukoliko je nalaz hormonskih receptora pozitivan?

Pobačaj ne povećava šanse bolesnice ali omogućuje nastavak agresivne adjuvantne terapije. Rutinski prekid trudnoće bez prethodno razmotrenih kriterija nije indiciran.⁵⁹

Fertilitet nakon liječenja raka dojke u trudnoći

Ova je dilema posebno aktualna kada se promatra na dvije razine rizika:

- a) rizik oštećenja uslijed primjene citostatika i tamoksifena i
- b) rizik štetnosti aplicirane radioterapije²

Kemoterapija često dovodi do menopauze, iako postoje publicirana i suprotna iskustva autora⁶⁰ koji opisuju 12% premenopausalnih žena u vlastitoj seriji, a koje su nakon liječenja citostaticima, po završenom liječenju ostale trudne.

Novije studije Richardsa⁶¹ iznose podatke o 37% žena mlađih od 40 godina, koje su liječene po CMF protokolu a ostale su amenoroične. Među kemoterapijskim lijekovima koji najčešće djeluju štetno na fertilitet su oni iz grupe alkilirajućih lijekova. Primjena tamoksifena kao i gosereлина (Zoladex) najčešće inducira amenoreju, ali je sposobnost zanošenja ovako liječenih bolesnica ovisna isključivo o vrsti i dužini provedenog liječenja. Na upit, utječe li liječenje RDT-a na fertilitet, odgovor je DA u nekim slučajevima, ali se ne može predvidjeti u kojih.

Zaključak

Nedostatak prospektivnih randomiziranih studija o ovoj problematici dokida ozbiljniju statističku značajnost u zaključivanju, a neke od iznesenih dilema ostaju i dalje otvorene.

Vjerojatno je sve manje dvojbeno odgovoriti na pitanje: zašto je tako visok postotak aksilarnih metastaza kod RDT-a (89%) u odnosu na istu bolest izvan trudnoće? Odgovor je, (najvećim dijelom) zakašnjela dijagnoza.

Nekim novim kliničkim iskustvima će biti obilježena prosudba o postupku liječnika i roditelja u II. trimestru trudnoće kada se konfrontiraju dva principa: terapijski pobačaj i nastavak adjuvantnog liječenja.

Ohrabrenje predstavljaju nedvojbene stavovi o kirurški raka dojke u trudnoći.

Pitanje smije li žena s liječenim rakom dojke zanjati, je unatoč brojnim kontroverzama dobilo potvrđan odgovor, jer je potvrđena istovjetnost u preživljavanju i onih žena koje nisu rodile^{50,51} ili je njihovo preživljenje bilo čak duže.^{14,49,52,53}

Literatura

1. Di Fronzo LA, O'Connell Tx. Breast Cancer in pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1996;76:267–78.
2. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994;74:518–27.
3. Merviel P, Salat-Baroux J, Uzan S. Cancer du sein au cours de la grossesse. *Bull Cancer* 1996;83:266–75.
4. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast. Criteria for operability. *Ann Surg* 1943;118:859–70.
5. Saunders CM, Baum M. Breast cancer and pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1993;86:162–5.
6. King RM, Welch JS, Martin JK, Coulam CB. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:228–32.
7. Haagensen C. Cancer of the breast in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:141–9.
8. Canter JW, Oliver GC, Zaloudek CJ. Surgical diseases of the breast during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:853.
9. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer in pregnancy. *Arch Surg* 1985;120:1221–4.
10. Ribeiro G, Palmer MK. Breast carcinoma associated with pregnancy: A clinical dilemma. *Br Med J* 1977;2:1524.
11. Ribeiro G, Jones DA, Jones M. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1986;73:607.

12. Rosemond G, Maier W. The complication of pregnancy on breast cancer? Breast cancer management. Early and late. London: Heinman, 1971;227–35.

13. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1990;67:869–72.

14. Peters MV. The effect of pregnancy on breast cancer. In: Forest APM i Kunkler PB (eds.). Prognostic factors in breast cancer. London: Livingstone 1968;65–80.

15. Giacalone PL, Bonnier P, Laffargue F, Dilhuydy MH, Piana L. Cancer du sein pendant la grossesse. Étude multicentrique à propos de 178 cas. XVI-èmes Journées Nationales de la Société française de senologie et de pathologie mammaire, Dijon, 1994.

16. Baker J, Ali A, Groch MW et al. Bone scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987;12:512–24.

17. Harbert JC. Efficacy of bone and liver scanning in malignant disease: Facts and options. In: Harbert JC (ed). *Nuclear Medicine Annual*. New York: Raven Press, 1982.

18. Applewhite R, Smith L, Divincenti F. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Am Surg* 1973;39:101–4.

19. Haagensen C. The treatment of breast carcinoma occurring during pregnancy or lactation. In: *Disease of the breast*. London: Saunders 1971.

20. Donegan W. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975;50:244–52.

21. Barnavon Y, Wallack M. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:347–52.

22. Hoover H. Breast cancer during pregnancy and lactation. *Surg Clin North Am* 1990;70:1151–63.

23. Anderson JM. Mammary cancers and pregnancy. *Br Med J* 1979;1:1124–7.

24. Pedersen H, Finster M. Anesthetic risks in the pregnant surgical patient. *Anesthesiology* 1979;51:439.

25. Wallack MK, Wolf JA, Bedenek J et al. Gestational carcinoma of the female. *Breast Curr Probl Cancer* 1983;7:1–58.

26. Podolski P. Rak dojke u trudnoći. U: Fajdić J. i sur. *Bolesti dojke*. Zagreb, Globus 1998;496–505.

27. Hall EJ. Effects on the embryo and fetus. In Hall EJ (ed). *Radiobiology for the Radiologist*. Hagerstown: Harper and Row, 1973;231.

28. Miller R, Mulvihill S. Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 1976;14:355.

29. Dekaban AS. Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation: Tentative time table of irradiation injury to the human fetus. *I J Nucl Med* 1968;9:471.

30. Petrek JA. Breast cancer in pregnancy. In: Harris J, Helman S, Handerson CI, Kinne D. (eds). *Breast diseases*, Philadelphia: J B Lippincott 1987.

31. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST, Tartter PI. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surgical Oncol* 1997;6:93–8.

32. Doll D, Ringenberg S, Yarbrow J. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–46.

33. Garber JE. Long-term follow-up of the children exposed in utero to antineoplastic agents. *Seminars Oncol* 1989;16:437–44.

34. Vrhovac B, Bakran I. Kemoterapija i trudnoća. Deveti znanstveni sastanak bolesti dojke. Zbornik radova. Zagreb: HAZU, 1999;92–7.

35. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;80:405–8.
36. Gazet JC, Basco VE, Coppin CML et al. Tamoxifen prophylaxis. *Lancet* 1986;i:263–5.
37. National Cancer for Health Statistics. Trends in First Births to Older Women, 1970–86. *Vital and Health Statistics; series 21, No 47*. Hyattsville, Maryland: Public Health Service, 1989.
38. Guzman RC, Yang J, Rajkumar L, Thordarson G, Chen X, Nandi S. Hormonal prevention of breast cancer, mimicking the protective effect of pregnancy. *Proc Natl Acad USA* 1999;96:2520–5.
39. Cappelaere P. Cancer du sein et grossesse. In: *Cours superior franchophone de cancerologie: Le cancer du sein*. Paris: ICI Pharma editeur, 1992.
40. Feuillade F, Calitchi E, Lebourgeois JP. Cancer du sein et grossesse. In: *Cancer du sein. Facteurs pronostiques et strategies therapeutiques*. Montpellier: Sauramps Medical 1992;202–8.
41. Hellman S, Harris JR, Canello GP. Cancer of the breast. In: *Cancer, principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lipincott, 1989;1197–268.
42. Juret P. Grossesse et cancer du sein: deux entités aux interferences complexes. *J Chir* 1976;111:211–30.
43. Kitchen P, McLennan D. Breast cancer and pregnancy. *Med J Aust* 1987;147:337–9.
44. Moolgavkar SH, Day NE, Stevens RG. Two-stage model for carcinogenesis. Epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:559–569.
45. Donegan WL. Mastectomy in the primary management of invasive mammary carcinoma. In: *Hardy JD, Gurd FN, Jordan GL et al. (eds). Advances in Surgery, Vol. 6*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1972;1–101.
46. Dražančić A, Eljuga D, Hodžić D. Trudnoća poslije liječenog raka dojke. U: *Deveti znanstveni sastanak bolesti dojke. Zbornik radova*. Zagreb: HAZU 1999;86–91.
47. Donegan WL. Mammary carcinoma and pregnancy. In: *Donegan WL, Sprat JS (eds): Cancer of the breast*. Philadelphia, WB Saunders, 1985;679–88.
48. Donegan WL. Pregnancy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1977;59:244–51.
49. Harrington SW. Carcinoma of the breast. Results of surgical treatment when the carcinoma occurred in the course of pregnancy and lactation and when pregnancy occurred subsequent to operation. *Ann Surg* 1937;197:690–700.
50. Ariel I, Kempner R. The prognosis of patients who became pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989;74:158–9.
51. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfart J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment. *Lancet* 1997;11:319–22.
52. Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Am Surg* 1970;171:429–33.
53. Sankila R, Heinavaara R, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: »Healthy mother effect«. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818–23.
54. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagay GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847–50.
55. Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Institute*. 1994;Monograph No.16:131–7.
56. Graber EA. Breast disease and pregnancy. In: *Barber HRK i Graber EA (eds.). Surgical Diseases in Pregnancy*. Philadelphia-London-Toronto: WB Saunders 1974:301–10.
57. Delač J, Vrdoljak M, Nola P, Chylak V, Vrdoljak V. Breast cancer in pregnancy. *Libri Oncol* 1995;24:109–11.
58. Rosemond GP. Carcinoma of the breast during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1963;6:994–1001.
59. Fajdić J. Rak dojke tijekom trudnoće i dojenja. U: *Deveti znanstveni sastanak bolesti dojke. Zbornik radova*. Zagreb: HAZU 1999;55–65.
60. Sutton R, Buzdar A, Franschini G, Tashima C, Hortobagay G. Pregnancy and offspring after adjuvant FAC chemotherapy in breast cancer patients. *Proc Annual Meeting. Am Cancer Res* 1988;29A:791.
61. Richards MA, O'Reilly SM, Howell A et al. Adjuvant cyclophosphamide, metho-trexate and fluorouracil in patients with axillary node-positive breast cancer: an update of the Guy's Manchester trial. *J Clin Oncol* 1990;8:2032–9.

Članak primljen: 28. 10. 2002.; prihvaćen: 23. 12. 2002.

Adresa autora: Prim. dr. med. mr. sci. Josip Fajdić, Opća županijska bolnica, Služba za kirurške bolesti, 34300 Požega

VIJESTI NEWS

IV. HRVATSKI KONGRES GINEKOLOGA I OPSTETRIČARA

Plitvice, Hotel Jezero, 4.–7. lipnja 2003.

- Teme:** 1. Perinatalno doba i dugoročni ishod (*Srnejana Škrablin*)
 2. Menopauza i HNL – što dalje? (*Srećko Ciglar*)
 3. Endometriozna (*Velimir Šimunić i Dubravko Barišić*)
 4. Karcinom endometrija (*Ante Čorušić i Herman Haller*)
 5. Ultrazvuk u ginekologiji i opstetriciji (*Asim Kurjak*)
 6. Slobodna priopćenja i poster

Informacije. *Organizacijski odbor* (dr. Andrea Plavec i dr. Helena Lovrić), Petrova 13, 10000 Zagreb.
 Telefon: 01/4604-690; faks: 01/4633-512.