

# Trudnoća u žena oboljelih od hormonski ovisnog raka dojke

---

**Radovčić, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:154403>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivana Radovčić

**TRUDNOĆA U ŽENA OBOLJELIH OD HORMONSKI OVISNOG RAKA DOJKE**

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivana Radovčić

**TRUDNOĆA U ŽENA OBOLJELIH OD HORMONSKI OVISNOG RAKA DOJKE**

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marija Petković

Komentor rada: prof. dr. sc. Ines Mrakovčić – Šutić

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u / na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 26 stranica, 2 slike, 2 tablice, 8 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. sc. Mariji Petković na pomoći i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala obitelji i bližnjima na neizmjernoj podršci tijekom svih godina školovanja te prijateljima i kolegama koji su mi ispunili studentske dane veseljem i radošću.

Od srca hvala zaručniku na bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju i razumijevanju.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. Anatomija i fiziologija dojke.....	3
3.2. Rak dojke.....	5
3.3. Trudnoća u žena oboljelih od raka dojke .....	15
4. RASPRAVA .....	21
5. ZAKLJUČCI.....	22
6. SAŽETAK .....	23
7. SUMMARY.....	24
8. LITERATURA .....	25
9. ŽIVOTOPIS.....	26

## 1. UVOD

Rak dojke je jedan od najčešće dijagnosticiranih karcinoma tijekom trudnoće.<sup>1</sup> Gestacijski ili rak dojke povezan s trudnoćom možemo definirati kao pojavnost karcinoma dojke u žena tijekom trudnoće, tijekom prve godine nakon porođaja djeteta ili tijekom dojenja.<sup>2</sup> Trenutna incidencija se procjenjuje na 1 od 3000 trudnih žena. Pojava raka dojke u trudnica predstavlja veliki klinički izazov i zahtijeva interdisciplinarni tim specijalista, uključujući onkologe, ginekologe, radiologe, kirurge, pedijatre, genetičare i psihologe, koji će formulirati i provesti plan liječenja. Gotovo uvijek je prisutan sukob između najbolje terapije za majku i dobrobiti fetusa. Nedovoljna obrada raka dojke, s ciljem zaštite fetusa, može ugroziti zdravlje majke. S obzirom da živimo u vremenu kada se žene sve kasnije odlučuju za osnivanje obitelji te svake godine imamo porast dobi prvorotkinja, a znamo da je dob glavni rizični faktor za nastanak raka dojke, smatra se da će se incidencija raka dojke povezanog s trudnoćom povećavati.<sup>1</sup>

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog diplomskog rada je, uz pomoć dostupne literature, prikazati etiologiju, kliničku sliku, dijagnostiku i liječenje raka dojke u žena tijekom trudnoće, godinu dana nakon porođaja ili tijekom dojenja.



### **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

#### **3.1. Anatomija i fiziologija dojke**

Dojka ili mamma je građena od 4 dijela: mliječne žlijezde ili glandule mammarie, masnog tkiva, vezivnog tkiva te kože na površini. Mliječna žlijezda se sastoji od 15 do 20 režnjeva koji su raspoređeni zrakasto oko bradavice. Režnjeve čine manje jedinice, režnjići ili lobuli. Iz užeg, centralnog dijela režnja izlazi njegov odvodni kanal, ductus lactiferi, kojemu se otvor nalazi na vrhu papile. Vezivni dio ili stroma žlijezde se sastoji od pregrada koje dijele režnjeve i režnjiće, a slobodne prostore između tračaka ispunjava masno tkivo. U središnjem dijelu dojke nalazi se areola mammae, pigmentirano okruglo polje promjera 3 – 5 cm. Na rubu areole apokrine žlijezde izdižu 10 – 15 kvržica iz kojih se luči sekret za zaštitu bradavice dojke od ozljeda tijekom sisanja te omogućava priljublivanje usana djeteta tijekom dojenja. U sredini areole se nalazi bradavica, papilla mammae, u koju se otvaraju odvodni kanali mliječne žlijezde. Mliječna žlijezda je složena tubuloalveolarna žlijezda koja luči po apokrinom tipu. Razlikujemo inaktivnu i aktivnu fazu žlijezde. Aktivna faza je prisutna tijekom trudnoće i dojenja. Žlijezda je bolje prokrvljena te raste udio parenhima s obzirom na udio vezivnog i masnog tkiva.<sup>3</sup>

Estrogeni koji se luče tijekom menstrualnog ciklusa žene potiču rast žljezdanog i masnog tkiva dojke. Tijekom trudnoće luče se goleme količine estrogena koje dovode do povećanja dojki i potpunog razvitka funkcionalnog tkiva žlijezde jer dolazi do rasta i grananja sustava kanalića i povećanja količine vezivnog i masnog tkiva. Osim estrogena, u rastu sustava kanalića sudjeluju i hormon rasta, glukokortikoidi, prolaktin i inzulin. Progesteron dovodi do razvoja dojke u organ koji izlučuje mlijeko na način da potiče pupanje alveola i razvoj sekretorne aktivnosti žlijezde. Osim aktivne uloge u fizičkom razvoju dojki tijekom trudnoće, estrogeni i progesteron imaju inhibitorni učinak na izlučivanje mlijeka dok prolaktin ima suprotno djelovanje te potiče

izlučivanje. Iako se mlijeko neprestano izlučuje u alveole, ne otječe lako u kanaliće. Oksitocin krvlju dolazi do mioepitelnih stanica oko alveolarne stijenke što dovodi do istiskivanja mlijeka u kanaliće. Nakon porođaja, nagli prestanak lučenja estrogena i progesterona iz posteljice dopušta prolaktinu poticanje lučenja mlijeka. Kod većine dojilja, nekoliko tjedana ili mjeseci nakon poroda, nema pojave menstruacijskog ciklusa i/ili ovulacije zbog inhibitornog učinka na hipotalamični hormon koji oslobađa gonadotropine. S vremenom, hipofiza ipak počne lučiti dovoljnu količinu gonadotropnih hormona pa dolazi do ponovne uspostave menstruacijskog ciklusa unatoč tome što se dojenje nastavlja.<sup>4</sup>

### 3.2. Rak dojke

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena. Prema podacima iz Registra za rak iz 2012. godine u Hrvatskoj godišnje oboli oko 2500 žena što nas svrstava u zemlje s visokom incidencijom.



Slika 1. Incidencija i mortalitet raka dojke u svijetu

(izvor: <http://www.intechopen.com/news/breast-cancer-awareness-month>)

Postoje razni čimbenici rizika koji se povezuju s načinom nastanka raka dojke:

- Dob – najveći čimbenik rizika za nastanak raka dojke je starija dob. Učestalost počinje izraženije rasti u dobi 35 – 40 godina, nakon čega incidencija neprestano raste.
- Pozitivna obiteljska anamneza – žene koje u anamnezi imaju oboljelu majku, tetu ili sestru imaju 8 puta veći rizik od žena s negativnom obiteljskom anamnezom. Oko 10% karcinoma dojke se povezuje s genetskom predispozicijom. U tim slučajevima rak se

često dijagnosticira u mlađoj dobi i često su zahvaćene obje dojke. Smatra se da će 90% žena s mutacijom gena BRCA 1 i BRCA 2 razviti bolest tijekom života.

- Starija životna dob pri prvom porođaju – rana trudnoća i porođaj imaju protektivnu ulogu u nastanku karcinoma dojke. Broj porođaja je obrnuto proporcionalan s nastankom raka dojke.
- Nerotkinje – u usporedbi sa ženama koje su rodile, nerotkinje imaju 4 puta veći rizik za razvoj raka dojke.
- Rana menarha i kasna menopauza – duljina izloženosti estrogenu je proporcionalna vjerojatnosti nastanku raka. Rani nastup menarhe i kasni nastup menopauze povećavaju rizik za nastanak raka dojke.
- Zračenje – ionizacijsko zračenje, bez obzira je li dijagnostičko ili terapijsko, povećava rizik nastanka raka.
- Debljina – kod žena u postmenopauzi estrogeni nastaju perifernom konverzijom iz masnog tkiva, što znači da veći postotak masnog tkiva dovodi do nastanka veće količine estrogena.
- Oralni kontraceptivi – u žena ispod 25 godina koje su uzimale oralnu kontracepciju, te ako su je uzimale dulje od 4 godine, postoji veći rizik za nastanak raka dojke. Žene starije od 25 godina koje uzimaju ovu vrstu kontracepcije nemaju povišeni rizik.
- Hormonska nadomjesna terapija – hormonska nadomjesna terapija povećava rizik za nastanak raka dojke. Nužno je procijeniti omjer štete i koristi prilikom propisivanja navedene terapije postmenopauzalnim ženama.

- Postojanje dobroćudnih parenhimatoznih bolesti dojke – nalaz atipične duktalne hiperplazije donosi 4 – 5 puta veći rizik za nastanak raka dojke. Nalaz ostalih parenhimatoznih bolesti povećava rizik 1,5 – 2 puta.

Rak dojke se najčešće prezentira kao bezbolan čvor, uz koji se može pojaviti iscjedak iz bradavice, povlačenje bradavice, oteklina, navlačenje kože te upala u okolnom tkivu. Ako su zahvaćeni regionalni limfni čvorovi, mogu se vidjeti ili palpirati najčešće u aksili i supraklavikularnoj regiji. Klinička slika je izraženija kod uznapredovalog stadija. Može se prezentirati kao ulcerirani tumor s ili bez prisutnosti edema ruke zbog zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova. Inflamatorni ili upalni rak dojke se očituje kao upaljena, otečena i crvena dojka s kožom koja izgleda kao kora naranče. Takva prezentacija je posljedica širenja raka u limfni prostor dojke i kože te posljedičnom upalom. U slučaju postojanja metastaza, simptomi ovise o zahvaćenom organu ili tkivu.

Dijagnostiku raka započinjemo anamnezom i kliničkim pregledom. Anamnezom želimo saznati prirodu simptoma i znakova raka, definirati njihovu duljinu trajanja te izloženost čimbenicima rizika. Klinički pregled obuhvaća inspekciju i palpaciju dojke i regionalnih limfnih čvorova. Najčešće korištene radiološke tehnike u dijagnostici raka dojke su mamografija i ultrazvuk. Mamografija se primjenjuje za ranu detekciju raka dojke i za potvrdu palpabilnog nalaza. Preporuka je svakoj ženi da obavi prvi mamografski pregled s 40 godina, tj. 35 – 40 godina u slučaju pozitivne obiteljske anamneze. Nakon prvog pregleda, preporuča se ponoviti mamografiju svake 2 – 3 godine ili češće, ovisno o prethodnom nalazu i obiteljskoj anamnezi. Ultrazvuk ima manju specifičnost i senzitivnost od mamografije u postavljanju rane dijagnoze, naročito kod postmenopausalnih žena zbog fiziološke atrofije žljezdanog tkiva i zamjene tog tkiva masnim tkivom. Iz tog razloga, ultrazvuk je metoda izbora kod premenopausalnih žena.

Kod premenopauzalnih žena u kojih se sumnja na multicentrični tumor, preporuča se magnetska rezonancija. Nakon detektiranog čvora, bilo palpacijski, ultrazvučno ili mamografski, promjenu treba potvrditi patohistološki ili citološki, što se radi punkcijom. Nakon potvrde o postojanju tumora, potrebno je isključiti, odnosno potvrditi postojanje metastaza.<sup>5</sup>

Patohistološki, većina karcinoma dojke se svrstava u skupinu adenokarcinoma koji nastaju iz žljezdanog parenhima dojke, bilo iz izvodnih kanalića pa se nazivaju duktalni karcinomi ili iz lobula pa se nazivaju lobularni karcinomi. S obzirom na invazivnost, možemo ih podijeliti na neinvazivne (neinfiltrirajuće) i invazivne karcinome. Invazivni duktalni karcinom obuhvaća 70 – 80 % svih tumora dojke, dok invazivni lobularni obuhvaća 10 – 15 % tumora. Rjeđe se dijagnosticiraju histološki podtipovi poput tubularnog, mucinoznog, papilarnog i medularnog karcinoma.<sup>6</sup>

Na temelju imunohistokemijskih i genskih obilježja, nastala je nova podjela tumora dojke koja ih dijeli na: luminalne tumore A i B, HER – 2 pozitivne i trostruko negativne tumore koji imaju najlošiju prognozu od svih navedenih.

Stadij bolesti se definira na temelju građe tumorskog tkiva gdje je potrebno znati veličinu tumora, gradus, Ki – 67 indeks, status hormonskih receptora, status HER – 2 receptora, udaljenost tumora od kirurških rubova, status regionalnih limfnih čvorova te moguću invaziju limfnih i krvnih žila te na temelju TNM – klasifikacije koja obuhvaća veličinu tumora, broj zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova i postojanje metastaza.<sup>5</sup>

Tis	Karcinom in situ
T1	Tumor do 2 cm u promjeru
T2	Tumor od 2 do 5 cm
T3	Tumor veći od 5 cm
T4	Tumor koji zahvaća kožu ili prsni koš
N0	Bez zahvaćanja limfnih čvorova
N1	Tumorom zahvaćena 1 – 3 limfna čvora u aksili
N2	Tumorom zahvaćeno 4 – 9 limfnih čvorova u aksili
N3	Tumorom zahvaćeno 10 ili više limfnih čvorova u aksili
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze

Tablica 1. TNM – klasifikacija raka dojke<sup>5</sup>

Stadij 0	Tis N0 M0
Stadij I	T1 N0 M0
Stadij IIa	T0 – T2 N0 – N2 M0
Stadij Iib	T2N1M0, T3N0M0
Stadij III	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Stadij IV	bilo koji T, bilo koji N, M1

Tablica 2. Stadiji karcinoma dojke<sup>5</sup>

Prognostički i prediktivni čimbenici se koriste za pronalazak bolesnica s jako dobrom prognozom koje ne trebaju adjuvantnu terapiju nakon kirurškog zahvata, pronalazak bolesnica s jako lošom prognozom koje zahtijevaju agresivniju terapiju te za izdvajanje bolesnica koje će odgovoriti ili biti rezistentne na neki oblik terapije.

Prediktivni čimbenici su:

1. Receptori za steroidne hormone – tumori pozitivni na estrogenske i progesteronske steroidne receptore u 80 % slučajeva dobro reagiraju na hormonsku terapiju, dok samo 10 % bolesnica s negativnim receptorima reagira na istu vrstu terapije.
2. Receptori za čimbenike rasta – HER 2/ neu je protein koji kontrolira stanični rast, a amplificiran gen za njega je nađen u 20 – 30 % karcinoma dojke. Danas je u primjeni lijek trastuzumab (Herceptin) koji ciljano djeluje na takve tumorske stanice, a šteti normalne stanice.<sup>6</sup>

Prognostički čimbenici su:

1. Veličina tumora – bolesnice s većim tumorom imaju lošije preživljenje
2. Histološki tip tumora – duktalni invazivni karcinom ima lošiju prognozu od ostalih tipova
3. Diferenciranost tumora – slabija diferenciranost je povezana s lošijom prognozom
4. Zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova – pozitivnost te broj limfnih čvorova su povezani s lošijim preživljenjem
5. Ki – 67 mitotički indeks – viši stupanj mitotičkih stanica se povezuje s lošijom prognozom
6. Status hormonskih receptora – karcinom s negativnim hormonskim receptorima ima lošiju prognozu
7. HER 2 status – pozitivan status je povezan s lošijim preživljenjem
8. Dob bolesnice – bolesnice mlađe od 35 godina su sklonije lošoj prognozi<sup>5,6</sup>



Terapija raka dojke ovisi o stupnju proširenosti raka. Razlikujemo liječenje lokalnog operabilnog raka, lokalnog neoperabilnog raka te liječenje diseminirane bolesti.

Lokalni operabilni rak dojke liječimo, prije svega, kirurškim zahvatom kojim se uklanja primarni tumor i mogući zahvaćeni limfni čvorovi aksile. Ovisno o veličini i proširenosti raka, može se izvesti pošteditni oblik operacije, koji uključuje kvadrantektomiju i segmentektomiju, ili radikalni oblik operacije koji uključuje mastektomiju s ili bez evakuacije aksilarnih limfnih čvorova. U novije vrijeme se češće koriste pošteditne operacije, a mastektomija se preporuča kod većih ili multicentričnih tumora, kod starijih žena zbog otežane primjene radioterapije, kod bolesnica s kolagenim bolestima te kod žena koje ne žele primati radioterapiju, a koja je nužan oblik terapije nakon pošteditne operacije. Nakon kirurškog zahvata, patohistološkim nalazom se određuje stadij bolesti te procjena vjerojatnosti pojave lokalnog recidiva ili metastatske bolesti. U žena sa srednjim ili visokim stupnjem pojave recidiva ordinira se adjuvantna terapija s ciljem uništavanja mogućih ostataka tumora nakon kirurškog zahvata, bilo lokoregionalnih ili sustavnih.

Adjuvantna kemoterapija se ordinira svim bolesnicama sa srednjim i visokim rizikom za ponovnu pojavu bolesti. Od svih oblika adjuvantnog liječenja, ordinira se prva, dakle prije radioterapije i hormonske terapije. Ne preporuča se ženama starijima od 35 godina, s hormonski pozitivnim tumorima te s tumorima gradusa 1. Ženama sa srednjim rizikom se propisuje FEC – protokol, koji je kombinacija 5 – fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida, u trajanju od 6 ciklusa s razmakom od 21 dan između ciklusa. U starijih žena i žena koje boluju od kardiovaskularnih bolesti, propisuje se CMF – protokol koji je kombinacija ciklofosfamida, metotreksata i 5 – fluorouracila. Kod postojanja većeg rizika za ponovnu pojavu bolesti, preporuča se TAC – protokol koji je kombinacija taksana, doksorubicina i ciklofosfamida. Kod mlađih bolesnica s većim rizikom ordinira se manji razmak između ciklusa kemoterapije te on ne iznosi 21 dan, već

14 dana, uz podršku granulocitno – kolonijskog stimulirajućeg čimbenika rasta koji pomaže u postizanju većeg izlječenja.

Adjuvantna radioterapija se ordinira zbog sprječavanja ponovne pojave tumora. Indicirana je nakon svih poštednih kirurških zahvata i u svih oboljelih sa zahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima. Zrači se područje dojke i regionalne limfne drenaže ako su limfni čvorovi bili zahvaćeni tumorom.

Adjuvantna hormonska terapija je ordinirana u svih žena s rakom dojke koje imaju pozitivan nalaz hormonskih receptora te se provodi nakon kemoterapije i radioterapije. U premenopauzalnih žena, „zlatni standard“ je primjena tamoksifena u trajanju od 5 godina. S jednakim stupnjem učinkovitosti, u premenopauzalnih žena je moguće primijeniti kastraciju, kirurškim, radijacijskim ili kemijskim putem. „Zlatni standard“ hormonske terapije u postmenopauzalnih žena je primjena inhibitora aromataze (anastrozol, letrozol, egzemestan), također u trajanju od 5 godina.

Adjuvantna imunoterapija se provodi trastuzumabom u trajanju od 1 godine i to kod žena čiji su tumori HER – 2 pozitivni i veći od 1 cm. Može se primijeniti nakon kemoterapije antraciklinima, istodobno s kemoterapijom taksanima te istodobno s radioterapijom i hormonskom terapijom ukoliko su indicirane.

U liječenju lokalnog, neoperabilnog raka dojke (stadiji IIIa i IIIb) primarno se ordinira kemoterapija, a rijetko hormonska terapija i radioterapija. Koristi se neoadjuvantni oblik terapije, kojom je cilj smanjiti primarni tumor i prevesti ga u operabilno stanje. Nakon terapije, ide se na kirurški zahvat koji uključuje mastektomiju i evakuaciju regionalnih limfnih čvorova.

U slučaju diseminiranog raka dojke cilj liječenja je produljenje života bolesnice, uz brigu o kakvoći života. Načini liječenja su razni, a uključuju kemoterapiju, hormonsku terapiju, radioterapiju, imunoterapiju, angiostatičku terapiju i terapiju tirozin – kinaznim inhibitorima. Terapija je individualna te ovisi o stupnju diseminacije bolesti, broju zahvaćenih organa, obilježjima tumora, statusu, dobi i željama bolesnice. Hormonska terapija se ordinira bolesnicama koje boluju od hormonski ovisnog raka, a bolest izravno ne ugrožava život. Može se propisati više linija hormonske terapije pa bolesnice mogu uzimati terapiju više godina uz odličnu kakvoću života. Premenopauzalnim ženama se ordiniraju tamoksifen i LNRH – agonisti, dok se postmenopauzalnim ženama daju inhibitori aromataze, tamoksifen, megestrol – acetat i fulvestrant.

U slučaju neuspjeha hormonske terapije, druga linija liječenja je kemoterapija. Kemoterapija je također metoda izbora za liječenje trostruko negativnih tumora i za terapiju HER – 2 pozitivnih tumora u kombinaciji s anti – HER – 2 lijekovima. Daje se kao sekvencijska monoterapija ili kao serija polikemoterapijskih protokola. Najčešće se ordiniraju FEC, AT (kombinacija doksorubicina i paklitaksela) i XT (kombinacija kapecitabina i paklitaksela) protokoli. U slučaju progresije tumora unatoč kemoterapiji, prelazi se na drugu liniju liječenja gdje se daju nekrižno rezistentni citostatici kao npr. kapecitabin, iksabepilon, mitomicin, vinorelbin i mitoksantron. Ako je tumor trostruko pozitivan, u terapiju se može uključiti imunoterapija. Koriste se trastuzumab ili lapatinib. Imunoterapija u kombinaciji s kemoterapijom daje jako dobre rezultate. Najčešće se kombiniraju trastuzumab i paklitaksel, dok je druga linija terapije kombinacija kapecitabina i lapatiniba. Paliјativna radioterapija se ordinira u slučajevima pronalaska metastaza u kostima i mozgu.

Nakon završetka terapije, ne smije se zanemariti mogućnost povratka bolesti u obliku lokalnog recidiva ili udaljene metastaze te je nužno redovito pratiti i kontrolirati bolesnice. Prvih 5 godina praćenja se savjetuju kontrole nekoliko puta godišnje, nakon tog perioda jednom godišnje. Kontrole uključuju klinički pregled, kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi, ultrazvuk, mamografiju i druge pretrage po potrebi koje ordinira vodeći onkolog.

U razvijenim zemljama, bolesnice s in situ rakom dojke uz odgovarajuće liječenje imaju 100 % - tnu šansu za izlječenje. Kod invazivnih tumora je ta brojka nešto niža, petogodišnje preživljenje za sve stadije bolesti (I, II i III) iznosi 85 – 90 %, ali i dalje predstavlja jako veliku stopu preživljenja i oporavka od bolesti.<sup>5</sup>

### **3.3. Trudnoća u žena oboljelih od raka dojke**

Rak dojke povezan s trudnoćom je rak dojke koji se javlja u žena tijekom trudnoće i tijekom dojenja unutar jedne godine od porođaja. Rak dojke koji se otkrije tijekom dojenja ili kasnije liječimo po standardnim smjernicama za rak dojke dok pojava raka tijekom trudnoće zahtijeva poseban način liječenja i promjenu uobičajene terapije.<sup>1</sup>

Prosječna dob pacijentica se kreće od 32 do 38 godina. S obzirom na prirodnu osjetljivost i povećanje dojki tijekom trudnoće i dojenja, simptomi raka se mogu lako previdjeti. Kašnjenje u postavljanju dijagnoze je uobičajeno i u prosjeku iznosi 5 – 15 mjeseci od prve pojave simptoma. Iz tog razloga, karcinom dojke je detektiran u kasnijem stadiju nego u netrudnih bolesnica iste dobi.<sup>7</sup>

Najčešći patohistološki nalaz raka dojke u trudnica je invazivni duktalni karcinom. Većina otkrivenih tumora pokazuje visoku diferenciranost, limfovaskularnu invaziju i hormonsku neovisnost. Smatra se da su hormonski ovisni karcinomi dojke povezani s dobi bolesnice te su češće nađeni u postmenopauzalnih žena. Patohistološki i imunohistokemijski nalazi tumora u trudnica ne pokazuju odstupanja u usporedbi s nalazima mlađih žena s karcinomom koje nisu trudne.

Sve žene bi trebale biti podvrgnute pregledu dojke tijekom prvog fizikalnog pregleda nakon potvrđene trudnoće. U trudnica iznad 35 godina se preporučuje napraviti mamografski pregled. Iako je većina promjena u dojci tijekom trudnoće fiziološka ili benigna, u slučaju sumnje kliničara na maligni proces potrebno je napraviti slikovne ili ultrazvučne pretrage, a zatim biopsiju tvorbe ako pretragama nije isključen maligni potencijal. Uz adekvatnu zaštitu abdomena majke i fetusa, mamografija nosi mali rizik za dijete te je najčešće korištena pretraga za rak dojke

u trudnica. Ultrazvuk također ne predstavlja rizik za razvoj djeteta te se može koristiti kao pretraga tijekom trudnoće. Magnetska rezonancija se ne preporučuje kao dijagnostička metoda u trudnoći zbog nedovoljne istraženosti utjecaja pretrage i korištenja kontrastnog sredstva na fetus, visoke osjetljivosti fetusa u prvom tromjesečju te samog pozicioniranja trudnice na aparatu. Kompjuterska tomografija je kontraindicirana zbog prevelike količine zračenja.

Svaka trudnica s rakom dojke zahtijeva individualiziran pristup liječenju. Da bi se odredila najprikladnija terapija, uzimaju se u obzir proširenost bolesti, tjedan trudnoće i razvijenost fetusa te želje i zahtjevi trudnice i obitelji.

Kirurški zahvat se može obaviti tijekom cijele trudnoće uz minimalan rizik za razvoj fetusa. U slučaju pronalaska karcinoma u ranoj trudnoći, preporučuje se pričekati do dvanaestog tjedna gestacije zbog povećanog rizika za spontani pobačaj. Najčešći oblik kirurškog zahvata je mastektomija jer poštudni zahvat zahtijeva radioterapiju nakon operacije. Poštudni zahvat u evakuaciju aksilarnih limfnih čvorova je moguć, ali samo kod žena kojima je dijagnoza postavljena u trećem trimestru ili u žena kojima situacija zahtijeva primjenu neoadjuvantne kemoterapije prije operacije pa operacija može biti obavljena u kasnijem stadiju trudnoće ili nakon porođaja.

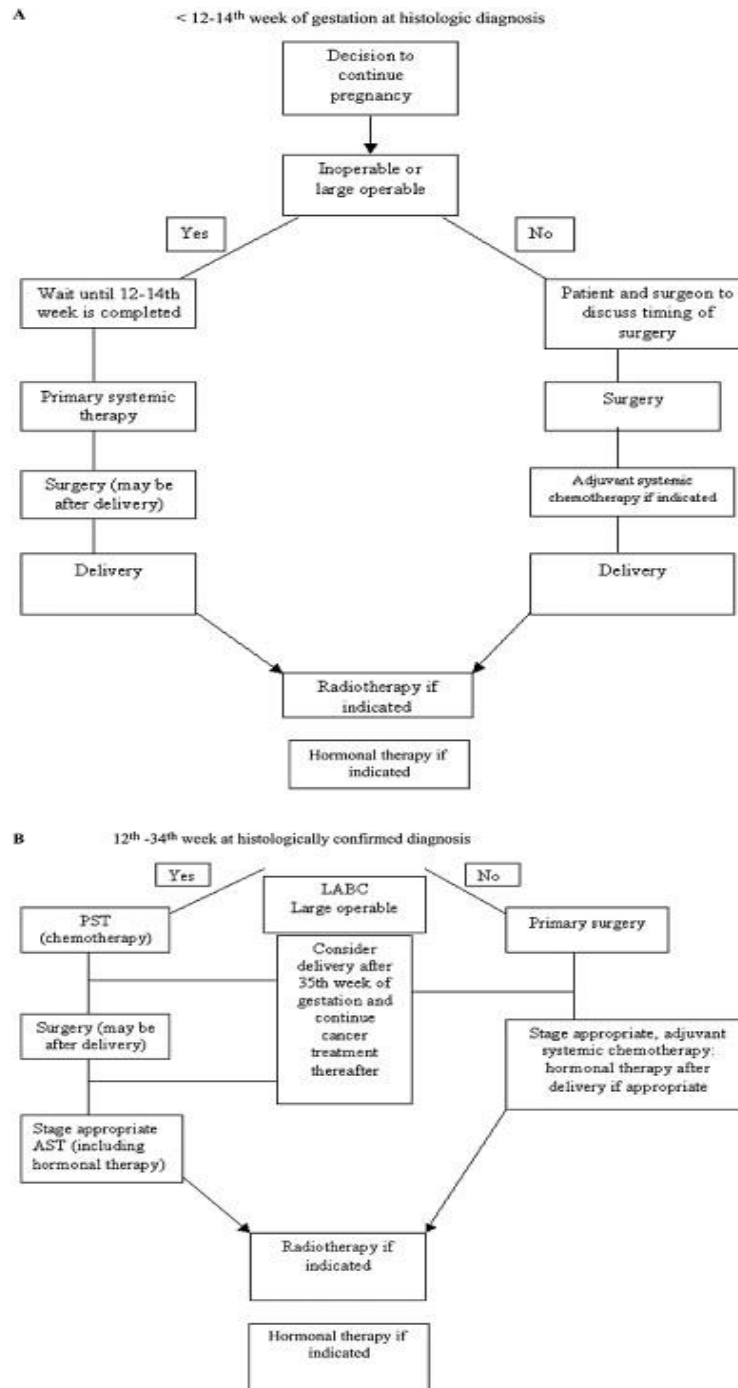
Radioterapija tijekom trudnoće je kontraindicirana zbog izlaganja fetusa zračenju. Najopasniji period za izlaganje zračenju je prvo tromjesečje jer još nije dovršena organogeneza fetusa. Iz tog razloga se radioterapija odgađa za vrijeme nakon poroda, nakon provedenog kirurškog zahvata i kemoterapije.

Kemoterapija se ordinira tijekom drugog i trećeg tromjesečja, dok je u prvom tromjesečju kontraindicirana zbog teratogenog učinka na fetus. Teratogenost lijekova i njihov učinak na dijete

ovisi o mnogo čimbenika, naročito o gestacijskoj dobi djeteta i lijeku koji se koristi u terapiji. Rizik za nastanak kongenitalnih malformacija zbog izloženosti citostaticima u prvom tromjesečju iznosi 10 – 20 %, dok rizik u drugom i trećem tromjesečju iznosi 1.3 %. Najčešće se propisuje FAC – protokol koji uključuje 5 – fluorouracil, doksorubicin i ciklofosfamid zbog minimalnog rizika za razvoj fetusa ili dojenčeta. Neki rezultati povezuju kemoterapiju tijekom trudnoće s preuranjenim porodom. Ne preporučuje se primati kemoterapiju nakon 35. tjedna gestacije jer se na taj način smanjuje rizik za razvoj neutropenije u majke i novorođenčeta tijekom i nakon poroda.

Hormonska terapija, ako je indicirana, se ordinira nakon poroda i završetka ciklusa kemoterapije. Tamoksifen se ne preporučuje kao lijek izbora tijekom trudnoće jer ima teratogen učinak na razvoj fetusa te se povezuje s raznim malformacijskim sindromima, kao npr. Goldenhar sindrom i pojava neodređenog spolovila u djeteta.

Suportivna terapija se propisuje prema uobičajenim smjernicama te uključuje primjenu ondansetrona za suzbijanje mučnine (koji je siguran za uporabu tijekom cijele trudnoće), primjenu kortikosteroida (koji se ne preporučuju tijekom prvog tromjesečja jer postoje poveznice s razvojem malformacija) i primjenu granulocitnog stimulirajućeg faktora rasta i eritropoetina koji su također sigurni za uporabu tijekom cijele trudnoće.



Slika 2. Algoritmi za liječenje raka dojke tijekom trudnoće:

A) u vrijeme postavljene dijagnoze bolesnica je trudna < 12 - 14 tjedana

B) u vrijeme postavljene dijagnoze bolesnica je trudna 12 - 34 tjedna



S obzirom da se rak dojke u mlađih žena povezuje s genetičkim mutacijama, bolesnicama se preporučuje odlazak na genetičko savjetovanje i testiranje na mutacije za gene BRCA 1 i BRCA 2.

Borba s rakom tijekom trudnoće nosi veliku količinu stresa, kako za majku, tako i za dijete. Bolesnici se savjetuje kontinuirana psihološka potpora tijekom liječenja.

Nije uočena potreba za drukčijom vrstom prenatalnog praćenja fetusa u oboljelih trudnica te se fetus može pratiti standardnim načinom. Prije prvog ciklusa kemoterapije, potrebno je učiniti ultrazvuk fetusa da bi procijenili razvoj, gestacijsku dob i vrijeme poroda. Evaluaciju rasta i razvoja fetusa bi trebalo provesti prije svakog novog ciklusa kemoterapije. U slučaju povećanog rizika za kromosomske aberacije ili pronalaska abnormalnosti tijekom uobičajenih biokemijskih ili ultrazvučnih probira, savjetuje se amniocenteza. Komplikacije u trudnoći, kao npr. preeklampsija ili preuranjeni porod, se tretiraju po uobičajenim smjernicama.

U trudnica s rakom dojke, inducirani porođaj ili carski rez se rade nakon što je fetus dovoljno razvijen i može preživjeti izvan majke. Vrijeme porođaja se može prilagoditi liječenju karcinoma. Ako je planiran nastavak kemoterapije nakon poroda, preporučuje se vaginalni porod jer ima manju šansu za komplikacije od carskog reza te će manje vremena proći do nastavka kemoterapije. Iako su metastaze u placenti rijetke, potrebno je patohistološki pregledati placentu nakon poroda. Metastaze u fetusu nisu nikad opisane. Preporučuje se obaviti porod 3 tjedna nakon zadnje doze kemoterapije da bi se smanjio rizik za neutropeniju majke i novorođenčeta i posljedičnih infekcija. Treba regulirati trombocite da ne dođe do povećanog krvarenja. Prva doza kemoterapije nakon poroda se daje nakon određenog vremena koje je potrebno majci da se

oporavi i da se smanji rizik za pojavu infekcija. Dojenje tijekom kemoterapije i hormonalne terapije je kontraindicirano jer se lijekovi putem majčinog mlijeka mogu prenijeti u dijete.

Dijete može reagirati na citotoksičnu terapiju raka dojke ranim i kasnim nuspojavama. Rane i reverzibilne nuspojave ovise o periodu trudnoće u kojem je majka primala terapiju i uključuju anemiju, neutropeniju i alopeciju. Kasne nuspojave su jako rijetke i obuhvaćaju pojavu mentalne retardacije, srčane bolesti, sekundarne maligne bolesti i neplodnost. Pojedini izvori navode kako nema značajnih dugotrajnih nuspojava u djece čije su majke tijekom trudnoće primale kemoterapiju, naročito tijekom drugog i trećeg tromjesečja.<sup>1</sup>

#### **4. RASPRAVA**

S obzirom na prirodu ove bolesti, većina znanstvenih istraživanja s tematikom raka dojke u trudnica i dojilja su retrospektivna kohortna istraživanja, prikazi slučajeva i analize slučaja. Također, rak dojke u trudnica je rijetka bolest zbog čega se rezultati baziraju na ograničenom i malom broju ispitanica. Iz tih razloga je jako teško napraviti adekvatne smjernice za liječenje raka dojke u trudnica.

U novije vrijeme, u Sjedinjenim Američkim Državama i Njemačkoj se započelo s prospektivnim istraživanjima unatoč etičkim dilemama vezanima za istraživanja vođena na trudnicama i djeci.<sup>8</sup>

## 5. ZAKLJUČCI

Pojava raka dojke u trudnica zahtijeva multidisciplinarnan pristup i prilagodbu liječenja stanju u kojem se bolesnica nalazi. Terapija mora biti pažljivo isplanirana zbog potencijalnih rizika, ne samo za bolesnicu već i za fetus u razvoju. U usporedbi s petogodišnjim preživljenjem netrudnih i trudnih žena s rakom dojke istog stadija, preživljenje je ipak nešto kraće u žena kod kojih je rak pronađen tijekom trudnoće. Neki liječnici preporučuju prekid trudnoće jer smatraju da se tako olakšava terapijski pristup bolesnici, ali unatoč tome rezultati istraživanja ne pokazuju da prekid trudnoće dovodi do duljeg preživljenja i boljeg ishoda liječenja. Također, nije dokazano da odgađanje terapije za vrijeme nakon porođaja djeteta poboljšava ishod bolesti. Nema zabilježenih slučajeva u kojima je rak metastazirao u fetus ili mu naškodilo na bilo koji način.

Ženama koje su u prošlosti imale rak dojke i nakon liječenja žele ostati trudne, preporučuje se pričekati najmanje dvije godine nakon završetka primanja terapije. Na taj način se olakšava prepoznavanje ranog lokoregionalnog recidiva.

## 6. SAŽETAK

Rak dojke povezan s trudnoćom je rak dojke koji se javlja u trudnica i tijekom dojenja unutar jedne godine od porođaja. Najčešći patohistološki nalaz je invazivni duktalni karcinom. Većina tumora pokazuje visoku diferenciranost, limfovaskularnu invaziju i hormonsku neovisnost. Najčešće korištene pretrage za potvrdu karcinoma dojke su mamografija i ultrazvučni pregled. Za odabir najprikladnije terapije treba uzeti u obzir proširenost bolesti, tjeđan trudnoće i razvijenost fetusa te želje i zahtjevi trudnice i obitelji. Kirurški zahvat se obavlja tijekom cijele trudnoće. Radioterapija je kontraindicirana zbog izlaganja fetusa zraćenju. Kemoterapija se ordinira tijekom drugog i trećeg tromjesečja, dok je u prvom tromjesečju kontraindicirana zbog teratogenog učinka na fetus. Najčešće se propisuje FAC – protokol koji uključuje 5 – fluorouracil, doksorubicin i ciklofosamid zbog minimalnog rizika za razvoj fetusa ili dojenčeta. Ne preporučuje se primati kemoterapiju nakon 35. tjeđna gestacije jer se na taj naćin smanjuje rizik za razvoj neutropenije u majke i novorođenčeta tijekom i nakon poroda. Hormonska terapija, ako je indicirana, se ordinira nakon poroda i završetka ciklusa kemoterapije. Tamoksifen se ne preporučuje kao lijek izbora tijekom trudnoće jer ima teratogen učinak na razvoj fetusa. Nije uočena potreba za drukćijom vrstom prenatalnog praćenja fetusa u oboljelih trudnica te se fetus može pratiti standardnim naćinom. Ako je planiran nastavak kemoterapije nakon poroda, preporučuje se vaginalni porod jer su manje šanse za komplikacije uspoređujući s carskim rezom. Dojenje tijekom kemoterapije i hormonalne terapije je kontraindicirano.

Ključne rijeći: rak dojke, trudnoća

## **7. SUMMARY**

Pregnancy – associated breast cancer is a breast cancer diagnosed during pregnancy or the lactation period up to first postpartum year. Most common histopathological type is invasive ductal carcinoma. Majority of tumors are highly differentiated, hormone independent and they invade surrounding lymph vessels. Most common diagnostic imaging procedures during pregnancy are mammography and ultrasound. Patient's stage of disease, gestational age, development of the fetus and the preferences of the patient and family needs to be taken into consideration for the selection of the most appropriate therapy. Breast surgery can be safely performed during all trimesters of pregnancy. Radiation is contraindicated because of the fetal exposure to radiation. Chemotherapy is prescribed during second and third trimester and it is contraindicated during the first trimester of pregnancy because of the risk of teratogenicity. Most common used protocol is FAC – protocol which consists of 5 – fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide because of the minimal risk to the fetus or the infant. Chemotherapy should not be given after the 35<sup>th</sup> week of gestation in order to minimize the risk of neutropenia in mother and newborn during and after the delivery. Hormone therapy, if indicated, is given after the delivery and after chemotherapy. Tamoxifen is not recommended during pregnancy because of the risk of teratogenicity. There is no need for different kind of prenatal care of fetus in patients with breast cancer. Therefore, fetus can be monitored with standard prenatal care. If chemotherapy is planned to continue after the delivery, vaginal delivery is recommended because of the lesser complications comparing to cesarean section. Breastfeeding during radiation and chemotherapy is contraindicated.

Keywords: breast cancer, pregnancy

## 8. LITERATURA

1. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. **Breast carcinoma during pregnancy: International recommendation from an expert meeting.** CANCER, 2006, Volume 106, Number 2: 237 - 246
2. Litton JK, Theriault R. **Gestational breast cancer: Epidemiology and diagnosis.** Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/gestational-breast-cancer-epidemiology-and-diagnosis>. Pristupljeno: 17. 4. 2015.
3. Križan Z. **Kompendij anatomije čovjeka, III dio: Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke.** Školska knjiga, Zagreb, 1989.: 3 – 5.
4. Guyton AC, Hall JE. **Medicinska fiziologija.** Medicinska naklada, Zagreb, 2006.: 1011 - 1042
5. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. **Klinička onkologija.** Medicinska naklada, Zagreb, 2013.: 193 – 202.
6. Damjanov I, Jukić S, Nola M. **Patologija.** Medicinska naklada, Zagreb, 2011.: 778 – 791
7. **Breast cancer treatment and pregnancy.** Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032796/>. Pristupljeno: 4. 5. 2015.
8. <http://www.germanbreastgroup.de/studien/adjuvant/brustkrebs-in-der-schwangerschaft/english-summary-.html>

## **9. ŽIVOTOPIS**

Ivana Radovčić rođena je 24. 12. 1990. godine u Zadru. Osnovnu školu „Stanovi“ je završila 2005. godine, a Gimnaziju Vladimira Nazora 2009. godine. Iste godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci. Tijekom fakultetskog obrazovanja sudjeluje u organizaciji nekoliko kongresa i projekata te je članica Fakultetskog odbora svih studenata FOSS MedRi i Fakultetskog vijeća. Aktivno sudjeluje na nekoliko međunarodnih kongresa.