

حاملگی بعد از کانسر پستان

دکتر ستاره اخوان*

چکیده :

زمینه و هدف: تعداد زنان جوانی که پس از درمان کانسر پستان خواهان بارداری هستند رو به فزونی است ولی هنوز سوالات زیادی در مورد عواقب حاملگی این دسته از زنان بی پاسخ است. استروژن یک فاکتور رشد شناخته شده در کانسر پستان محسوب می‌شود. این هیپوتز که استروژن تولید شده در حاملگی ریسک عود کانسر پستان را افزایش می‌دهد همواره مطرح بوده است. به طور رایج پیشنهاد بر این بوده است که این بیماران باید تا دو سال پس از درمان از حاملگی پیشگیری نمایند. اطلاعات موجود فعلی موید این امر هستند که حاملگی و شیردهی در بیمارانی که ریسک پایینی از نظر عود دارند ممکن و بی خطر می‌باشد و با مشاوره و حمایت لازم می‌توان به آن‌ها اجازه بارداری داد. در این جا ما به مروری بر اطلاعات موجود در این زمینه می‌پردازیم تا شاید به تعدادی از سوالات موجود پاسخ مناسبی داده باشیم.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، بارداری، عود بیماری.

زمینه و هدف

چه بسا بهتر از عدم حاملگی روی این بیماران دارد. مطالعات Case-control (مورد- شاهدی) زیادی در این زمینه صورت گرفته که هرچند ایرادی هم چون Selection-bias بر این مطالعات با توجه به این که اغلب بیماران دارای شرایط خوب بوده‌اند، وارد است ولی اثرات خوب حاملگی ترم متعاقب درمان کانسر پستان تأیید شده است. در یک مطالعه ۱۰ ساله روی ۱۰۲۹۵ بیمار ۴۵ ساله یا جوان تر با کانسر پستان اولیه با هدف بررسی اثر پروگنوستیک حاملگی پس از درمان، ۵۹ بیمار در زمان تشخیص کانسر و یا زمان نزدیک به آن حامله بودند و از مطالعه حذف شدند. ۱۰۲۳۶ بیمار برای بررسی بعدی ماندند. در این میان ۳۷۱ بیمار (۳/۶ درصد) تعداد ۴۶۵ حاملگی را تجربه کردند (۲۳۶ حاملگی فول ترم، ۳۶ سقط خودبه‌خودی و ۱۹۳ سقط القایی)، ۷۴ نفر بیش از یک حاملگی بعد از تشخیص کانسر پستان داشتند.

زمان متوسط بین تشخیص کانسر پستان و تولد یا سقط به شرح زیر بود:

(a) حاملگی فول ترم (۳۹ هفته) (۳۲۸-۱۰ ماه، n=۲۳۶)

(b) سقط خودبه‌خودی (۲۶ هفته) (۲۰۴-۵ ماه، n=۳۶)

۲۵٪ موارد کانسر پستان قبل از ۵۰ سالگی تشخیص داده می‌شوند. ۱۵٪ از بیماران در سنین پایین تر از ۴۵ سالگی قرار دارند. انسیدانس کانسر پستان بعد از ۴۰ سالگی افزایش می‌یابد. کاهش مورتالیتی قابل توجهی در زنان ۵۰ ساله و جوان تر در دهه اخیر روی داده است. امروزه مادران به ویژه در کشورهای غربی تمایل به این دارند که حاملگی را تا بعد از ۳۰ سالگی به تعویق اندازند. به موازات این خواسته‌ها شرایط و امکانات بیش تر و بهتری جهت حفظ باروری طی درمان‌های ادجوانت کانسرها به وجود آمده است.

از آن جایی که استروژن یک فاکتور رشد مهم در بیماری کانسر پستان محسوب می‌شود بیمار باید آگاهی‌های لازم در زمینه عواقب حاملگی متعاقب درمان کانسر پستان را کسب نماید، زیرا همواره ترس و واهمه فراوانی از اثرات بد استروژن بالای مرتبط با حاملگی روی پروگنوز بیماری و عود آن وجود دارد. گرچه در اغلب مطالعاتی که جهت بررسی اثر پروگنوستیک حاملگی روی کانسر پستان پس از درمان آن انجام شده تعداد بیماران مورد مطالعه کم بوده است ولی می‌توان به طور کلی نتیجه‌گیری کرد که حاملگی اثری معادل یا

* دانشیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان ولی عصر، بخش انکولوژی زنان

ریسک نارسایی تخمدانی بعد از کموتراپی را در اغلب بیماران افزایش می‌دهد.

اغلب داروهایی که جهت شیمی‌درمانی بیماران کانسر پستان به کار می‌روند اثرات شناخته شده منفی روی قدرت باروری دارند. میزان آمنوره دایمی بستگی به نوع دارو و اثرات تجمعی مقدار آن‌ها و سن بیمار در زمان درمان دارد. عوامل آلکالیزان Alkylating به ویژه اثر کاملاً توکسیک روی فولیکول‌های پریموردیال دارد.

نامنظمی‌های قاعدگی گذرا و یا آمنوره در طی شیمی‌درمانی شایع است اما تعدادی از بیماران قاعدگی منظم را طی ۶-۱۲ ماه بعد از درمان مجدداً به دست می‌آورند. این مدت زمان لازم برای جایگزینی فولیکول‌های آسیب دیده توسط فولیکول‌های جدید از باقیمانده فولیکول‌های پریموردیال است. با این حال، قدرت باروری حتی در زمانی که قاعدگی از سر گرفته می‌شود آسیب می‌بیند و بیمار ممکن است دچار منوپوز زودرس شود. اثر تاموکسیفن روی عملکرد تخمدان ناشناخته است ولی به نظر می‌رسد اثر آن در ایجاد آمنوره در زنان جوان‌تر کم‌تر باشد.

رادیوتراپی استاندارد کانسر پستان توکسیسیته تخمدانی مهمی به همراه ندارد هرچند ممکن است مقداری اشعه به طور پراکنده به لگن و تخمدان‌ها برسد.

آیا درمان ادجوانت به جنین آسیب می‌رساند؟

یکی از نگرانی‌های مهم بیماران اثرات تراتوژنیک بالقوه درمان‌های کانسر پستان روی حاملگی بعدی است ولی عمدتاً ریسک بالاتری از ناهنجاری‌های مادرزادی نسبت به جمعیت عمومی برای فرزندان گزارش نشده است. در مطالعه‌ای روی ۵۷۵۲ بیمار دچار کانسر پستان ۴۴-۲۰٪ بیماران اقدام به سقط القایی کرده‌اند که ناشی از عدم اطمینان بیماران و پزشکان به سلامت جنین است. در یک مطالعه کوهورت سوئدی افزایش ریسک عوارض زایمانی، سزارین، زایمان زودرس قبل از هفته ۳۲ حاملگی، وزن تولد پایین (کم‌تر از ۱۵۰۰ گرم) در زنان مبتلا به کانسر پستان در مقایسه با افراد سالم بالاتر بوده است.

آیا امکان حفظ باروری در این بیماران وجود دارد؟

روش‌های مختلفی برای حفظ باروری بیماران وجود دارد. موثرترین و ثابت شده‌ترین آن‌ها روش‌های نگه‌داری جنین تحت انجماد (Embryo cryopreservation) می‌باشد که لازم است درمان ادجوانت سیستمیک به مدت شش هفته برای

(c) سقط القایی (۲۳ هفته) (۲۰۰-۳ ماه، n=۱۹۳).

این مطالعه نشان داد که حاملگی هیچ اثر سوئی روی پروگنوز این بیماران ندارد. زنان با حاملگی فول ترم بعد از درمان کانسر پستان ریسک مرگ پایین‌تری نسبت به سایر بیماران داشتند و همچنین آن دسته از زنان که سقط خودبه‌خودی به دنبال کانسر پستان پیدا کردند ریسک مرگ پایین‌تری داشتند ولی آن‌ها که سقط القایی داشتند تغییر مهمی در ریسک مرگ نشان ندادند.

آنالیزهای Multivariate متعدد نشان داده است که سن زمان تشخیص کانسر پستان، سایز تومور، وضعیت غدد لنفاوی، نولی پار یا مولتی پار بودن، زمان و سن حاملگی اخیر قبل از تشخیص کانسر پستان و سن بیمار در زمان حاملگی متعاقب کانسر پستان، روی عواقب حاملگی بعد از درمان کانسر پستان هیچ‌گونه اثر سوئی ندارند.

بر اساس نظریه قدیمی حاملگی به دلیل قرار گرفتن بافت پستان در معرض سطح بالای استروژن، پروژسترون و لاکتوژن جفتی برای بیماران مبتلا به کانسر پستان مضر است ولی مطالعات بعدی نشان داده است که حاملگی ممکن است اثرات محافظتی (Protective) نیز داشته باشد. این ناشی از دو عامل است. پدیده Apoptosis (آپتوپتوزیس) در سلول‌های تومور Endocrine- responsive با استروژن، پروژسترون و HCL بالا القا می‌شود و این مشابه حالتی است که در طی حاملگی در افراد نرمال هم دیده می‌شود. به علاوه فرضیه آنتی‌ژن‌های جنینی نیز این مسئله را مطرح می‌کند که ایمنی مادر طی حاملگی بر علیه سلول‌های سرطانی پستان تقویت می‌گردد. شواهد اخیر بی‌خطر بودن حاملگی برای حاملین ژن‌های BRCA1 و BRCA2 را نشان داده است و افراد فوق نیز می‌توانند بعد از مشاوره ژنتیک و حمایت‌های روانی لازم باردار شوند. با این حال شواهد نشان می‌دهند که تعداد زنانی که حامله شده و نوزاد زنده بعد از درمان کانسر پستان به دنیا آورده‌اند کم است (۱۵-۳ درصد بر اساس سن بیماران) عوامل متعددی این میزان پایین تولد نوزاد زنده را سبب می‌شوند از جمله: نازایی ناشی از عوامل درمانی، ترس از عود بیماری، مشاوره ناکافی، خواست بیمار.

آیا عوامل درمانی کمکی (ادجوانت) عملکرد تخمدان را به خطر می‌اندازند؟

آمنوره ناشی از کمورادیوتراپی تعریف واحدی در مطالعات مختلف نداشته و لذا شیوع دقیق آن معلوم نیست. به علاوه کاهش کمیت و کیفیت فولیکول‌های تخمدانی یعنی پدیده aging تخمدان در حدود سن ۳۵ سالگی اتفاق می‌افتد و این

ذخیره فولیکولی زنان مسن تر است. معهذاً استفاده وسیع از آن و یا از سایر هورمون‌ها با توجه به هزینه، عدم حساسیت، عدم قابلیت تکرار توصیه نمی‌شود.

بیمار ما چه مدت پس از تشخیص و درمان کانسر پستان باید به حاملگی فکر نکند؟

اطلاعات فعلی نشان می‌دهد که حاملگی زودرس حتی در دو سال اول بعد از تشخیص کانسر پستان در کشور زنان کم‌خطر را بدتر نکرده و خطر عود افزایش نمی‌یابد. مسایل مختلفی هم‌چون عوامل خطر هنگام تشخیص، طول درمان ادجوانت، فرتیلیتی باقیمانده و سن بیمار در زمان مشاوره با زنان جوان باید در نظر گرفته شود. با توجه به زمان لازم برای Oocyte maturation بهتر است که بین آخرین کموتراپی و اجازه به حاملگی حداقل شش ماه فاصله باشد. برای درمان‌های هورمونی نتایج زیاد روشن نمی‌باشد توصیه عملی آن است که حداقل دو ماه و در صورت امکان ۶-۳ ماه بعد از قطع درمان‌های هورمونی و حاملگی فاصله بیافتد.

آیا شیردهی بعد از درمان بی‌خطر و مفید است؟

عوامل متعدد فرهنگی اجتماعی و شخصی روی تصمیم‌گیری بیمار مبتلا به کانسر پستان جهت شروع شیردهی و مدت آن تأثیر می‌گذارند. هیچ مطالعه رتروسپکتیو یا پروسپکتیو که اختصاصاً زنان درمان شده را با گروه شاهد تحت بررسی و مقایسه قرار دهد انجام نشده است. شواهد محدود در دسترس نشان می‌دهند که شیردهی موفق در ۳۰٪ بیماران بدون هیچ اثر مضر صورت گرفته است. به جز مسئله بی‌خطر و ایمن بودن شیردهی، آن‌چه در این زنان مهم است سهولت شیردهی در بیمارانی است که ماستکتومی یک‌طرفه شده‌اند و یا تولید شیر از پستان جراحی شده و رادیوتراپی شده پایین است. در موارد گزارش شده از بیمارانی که با حفظ پستان تحت رادیوتراپی به دنبال لومپکتومی (Lumpectomy) قرار گرفته‌اند، موفقیت شیردهی قابل قبول بوده است. زنان جوان باید از کفایت تغذیه‌ای شیر تولید شده از یک پستان باقیمانده مطلع شوند. بیماران مبتلا به کانسر پستان نباید از شیردهی منع شوند ولی در عین حال مشاوره کافی و اطلاعات Practical (عملی) لازم دارند.

تحریک تخمدانی به تعویق افتد. ارجاع زودتر بیمار به متخصص نازایی قبل از درمان جراحی پستان احتمال به دست آوردن تعداد کافی اووسیت بدون تأخیر در درمان ادجوانت را به دنبال دارد. نگره‌داری اووسیت بالغ تحت انجماد (Mature oocytes cyopreservation) یک اقدام آزمایشگاهی و تجربی محسوب می‌شود هرچند بیش از ۵۰۰ تولد زنده با این روش گزارش شده است. برای زنانی که تومورهای حساس به هورمون دارند استراتژی‌های تحریک هورمونی مثل تاموکسیفن یا لتروزول برای کاهش ریسک بالقوه استروژن به کار می‌رود. روش‌های جدید مثل Ovarian tissue In vitro follicle maturation cryopreservation و Transplantation تحت بررسی و تحقیق هستند.

آیا آگونیست‌های GnRh می‌تواند روی آسیب گنادی ناشی از کموتراپی اثر محافظتی داشته باشد؟

در زنان پره‌منوپوز آنالوگ‌های GnRh یک هیپوستروژنیسم قابل برگشت و موقت دارویی را با کاهش سطح LH و FSH هیپوفیزی ایجاد می‌نمایند. مکانیسم بالقوه محافظ، شامل سرکوب تخمدان، محافظت از فولیکول‌هایی که قبلاً تحریک شده‌اند، قطع چرخه انتخاب فولیکول توسط FSH و کاهش جریان خون تخمدان می‌باشد. اما جمعیت کم افراد مورد مطالعه، کنترل نشده بودن مطالعات، گذشته‌نگر بودن و پراکندگی سن بیماران مورد بررسی، هیستولوژی تومور آن‌ها و رژیم‌های کموتراپی مورد استفاده، محدودیت‌های متدولوژیکی ایجاد کرده که نتیجه‌گیری در مورد استفاده از آنالوگ‌های GnRh را مشکل می‌نمایند.

آیا می‌توانیم قدرت باروری را اندازه‌گیری کنیم؟

ارزیابی دقیق قدرت باروری بعد از درمان آنتی‌تومورال با توجه به عدم وجود ابزاری قابل اعتماد، دقیق و با قابلیت تکرار ممکن نیست. وجود یا عدم وجود سیکل‌های قاعدگی منعکس کننده میزان ذخیره فولیکولی تخمدان نیست. سطوح هورمون‌های LH, FSH, استرادیول، اینهیبین B و AMH (آنتی‌مولرین هورمون) می‌تواند ابزار مفیدی برای بررسی قدرت باروری باشد ولی دقیق نیست و در این میان AMH امیدوارکننده تر از بقیه است. زیرا مراحل اولیه تکامل فولیکول را منعکس می‌نماید. AMH ابزار دقیق‌تری برای اندازه‌گیری

Abstract:

Pregnancy after breast cancer

Akhavan S. MD^{*}

Introduction & Objective: A growing number of young breast cancer survivors consider reproductive health issues, including subsequent fertility and pregnancy, but many questions regarding safety remain unanswered. Estrogen is an established growth factor in breast cancer. Historically, it has been hypothesized that pregnancy associated estrogens may increase the risk of recurrence of breast cancer. In common clinical practice, it is generally suggested to wait at least 2 years from diagnosis before attempting conception. Current evidences show pregnancy and breast feeding is feasible and safe in low risk breast cancer. Adequate counseling and psychiatric support is necessary. We review the published articles to answer few of these questions.

Key Words: Breast cancer, pregnancy, recurrence of disease

^{*} *Associate Professor of Gynecology Oncology, Department of Gynecology Oncology, Vali-e-Asr Hospital, Tehran University of Medical Sciences.*

References:

1. Nils Kroman, Maj, Britt Jensen, Jan wohl fahrt and Bent Ejlersen (2008) pregnancy after treatment of breast cancer, a population- based study on behalf of Danish breast cancer coopertive group. Acta oncologica, 47: (545-549).
2. Olivia pagani, Ann partridge, lasissa korde, sunil badre (2011) pregnancy after breast cancer: if you wish, ma´am, breast cancer Res treat, 129: (309-317).