University of Central Lancashire
UCLan

Central Lancashire Online Knowledge (CLoK)

Title	Fertility Preservation :A Big Dilemma For Patients With Breast Cancer
Type	Article
URL	https://clok.uclan.ac.uk/51330/
DOI	
Date	2024
Citation	Salehpour, Saghar, Saharkhiz, Nasrin, Hosseini, Sedigheh, Esmaeili, Samaneh, Hajizadeh, Nazanin, Majdi, Leila and Ziaee, Hasti (2024) Fertility Preservation :A Big Dilemma For Patients With Breast Cancer. Iranian Journal of Breast Diseases, 17 (1). ISSN 1735-9406
Creators	Salehpour, Saghar, Saharkhiz, Nasrin, Hosseini, Sedigheh, Esmaeili, Samaneh, Hajizadeh, Nazanin, Majdi, Leila and Ziaee, Hasti

It is advisable to refer to the publisher's version if you intend to cite from the work.

For information about Research at UCLan please go to http://www.uclan.ac.uk/research/

All outputs in CLoK are protected by Intellectual Property Rights law, including Copyright law. Copyright, IPR and Moral Rights for the works on this site are retained by the individual authors and/or other copyright owners. Terms and conditions for use of this material are defined in the http://clok.uclan.ac.uk/policies/

Iranian Journal of Breast Diseases. 2024; 17(1):116-138

Review Article

Fertility Preservation :A Big Dilemma For Patients With Breast Cancer

Saghar Salehpour[1],Nasrin Saharkhiz[1],Sedighe Hosseini[1],Samaneh Esmaeili[1], Nazanin Hajizadeh[1] ,Leila Majdi[1] ,Hasti Ziaee[2]

[1]Preventative Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]School of Medicine, University of Central Lancashire, Preston, England, UK

Abstract

Introduction: Breast cancer is one of the most common malignancies in women. Cytotoxic chemotherapy or drugs exert a negative effect on fertility potential. Techniques,such as ovarian suppression, oocyte and embryo freezing, InVitro Maturation, and ovarian tissue freezing, are necessary to preserve fertility.

Methods: To conduct this study, a query was conducted on Persian and English sources databases as Scoupus, Google Scholar, Pub Med, and Science Direct during the last 24 years using the following keywords: breast cancer, infertility, fertility preservation, oocyte freezing, and embryo freezing.

Results: Based on the result 15% to 25% of patients are young premenopausal women. Chemotherapy or radiation therapy can lead to infertility or early menopause. As suggested by evidence, the success rate of embryo freezing is much higher than oocyte freezing and In Vitro Maturation. Among the fertility preservation methods, ovarian tissue freezing and 3D bioprinting are in the laboratory research stage and have received much attention. Correct counseling and providing accurate information to patients and their timely referral have have a marked impact on improving their mental and physical condition and treating their underlying disease.

Conclusion: As evidence by the result of this study, early diagnosis of breast cancer and timely referral to a fertility specialist enable , breast cancer patients to maintain their fertility and experience their biological child after aggressive cancer treatments.

Keywords
Breast, cancer, Fertility preservation, oocyte cryopreservation

Received: 2024/03/02
Accepted: 2024/04/06

***Corresponding Author:**
dresmaeili@gmail.com

Ethics Approval:
Not applicable

Copyright © 2024 Salehpour et al. Published by Breast Cancer Recearch Center, ACECR

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

Introduction

Breast cancer is one of the most common malignancies in women affecting different age groups About 15%-25% of patients are premenopausal young women. The conventional method of treatment is cytotoxic chemotherapy and/or hormone therapy. These treatments may exert an adverse effect on reproductive function and fertility potential (1) Cooperation between oncologists and fertility specialists is necessary for urgent consultation and fertility preservation techniques such as oocyte-freezing, embryo freezing, or ovarian tissue freezing. In this review article, due to the development of recent methods to ensure the stability of the evidence, only studies after 2000 were considered for review.

Materials & Methods

To conduct this study, a query was conducted on Persian and English sources databases, such as Scopus, Google Scholar, Pub Med, and Science Direct, during the last 24 years using the following keywords: breast cancer, infertility, fertility preservation, oocyte freezing, and embryo freezing.

Results

Some chemotherapy drugs are gonadotoxic, resulting in damaged ovarian, reduced ovarian reserve, and subsequent infertility. This complication will differ depending on the type of drugs used, length of treatment, cumulative dose of treatment, patient age, ovarian reserve, ovulation function at the time of treatment, and underlying diseases.(2). If the ovaries are placed in the radiation field during breast radiation therapy, the ovarian tissue and the ovulation process may be damaged. Ovulation disorder may lead to infertility or early menopause (3).

Conservative breast surgery or mastectomy may also have a psychological and emotional indirect negative effect on a woman's perception of her gender and reproductive function. One of the methods of preserving fertility is oocyte freezing, which includes collecting and freezing oocytes for future use (4).

The success rate of this method depends on such factors as the age of the woman and the number of frozen oocytes. In general, younger women have a higher success rate. The next option is embryo freezing, which is the most effective option for preserving fertility in women with breast cancer, although according to recent studies, the pregnancy rate after oocyte freezing is similar to embryo freezing. When oocyte or embryo freezing is not possible, an alternative approach for preserving fertility and ovarian function is freezing ovarian tissue [5]. This method is appropriate for pre-pubescent girls, women who are undergoing cancer treatment and whose ovaries may be damaged by treatment, or women who cannot undergo ovarian stimulation to retrieve oocytes.

Another method is the pharmaceutical suppression of the ovary. In this method, a gonadotropin-releasing hormone agonist is usually injected at least one week before the start of chemotherapy and then will continue every four weeks until the end of chemotherapy. In this way, the negative effect of chemotherapy on the ovary is prevented by suppressing the ovary.

In vitro oocyte maturation (IVM) is an assisted reproductive technology in which oocytes are retrieved from the antral follicles of unstimulated or minimally stimulated ovaries. By eliminating or reducing the stimulation of gonadotropins, this method reduces the cost and risk of ovarian hyperstimulation syndrome. The results of IVM are currently comparable to the results of conventional in vitro fertilization in terms of safety and efficiency.

One of the benefits of this method for breast cancer patients is reducing the stimulation of estrogen-sensitive tumors.

Today, 3D bioprinting has emerged as a new strategy for the construction of complex biological structures.

Approximately 10% of breast cancer cases appear to carry mutations in certain genes, such as BRCA 1 and BRCA2. These patients are recommended to undergo bilateral preventive mastectomy, as well as bilateral removal of the ovaries and fallopian tubes, and

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

since many patients aged 35-40 have not yet completed their family, they are offered to preserve fertility.

Recent available data not only demonstrate no adverse effect of subsequent pregnancy on breast cancer outcomes, but also report a potentially favorable effect on cancer prognosis [6]. These patients should undergo a thorough oncologic evaluation before trying to conceive.

Discussion

Early referral soon after receiving a cancer diagnosis gives patients enough time to choose the right method for fertility preservation. Collaboration between oncologists, fertility specialists, and patients is critical to developing a treatment plan that considers both the effectiveness of cancer treatment and fertility preservation goals.

Today, there are a variety of methods for fertility preservation, including the freezing of oocytes, embryos, and ovarian tissue, pharmaceutical suppression of ovaries, oocyte in vitro maturation, and 3D bioprinting. In general, fertility preservation methods have a higher success rate in younger women. [7,8] Among the aforementioned methods, embryo freezing is the most effective option for preserving fertility in women with breast cancer, although according to recent studies, the pregnancy rate after oocyte freezing is similar to embryo freezing. [9]

In women with breast cancer, methods, such as ovarian tissue freezing, (IVM), ovarian drug suppression with preventive administration of GnRH agonists, along with chemotherapy are other treatment options. Nonetheless, GnRH agonist treatment cannot replace conventional methods of fertility preservation, such as embryo, oocyte, or ovarian tissue freezing [8] .3D bioprinting is also one of the developing methods and is hoped that it can be used to benefit patients in the future. [10]

Women with BRCA1 or BRCA2 mutations are at lifetime risk of developing breast cancer and fallopian tube or ovarian cancer. These women are candidates for preventive salpingophorectomy. Oocyte or embryo freezing enables these women to undergo preventive salpingophorectomy even if they have not yet completed their family [11].

Other fertility preservation methods, such as using donor oocytes or embryos, adoption, or surrogacy, may also be part of the consultation. Women who have been treated for breast cancer and are planning to become pregnant in the future should be counseled that pregnancy does not appear to be associated with a worse prognosis for their disease. In fact pregnancy should not be avoided after breast cancer [12]; however during pregnancy, the patient should be evaluated regularly, since estrogen during pregnancy can accelerate tumor growth [12].

Each patient should have the autonomy to make informed decisions about preserving their chances of having a biological child, taking into account their personal beliefs, principles and circumstances. Medical professionals must ensure that all individuals are fully informed about the potential outcomes, benefits, and limitations of various fertility preservation methods. The availability of fertility preservation services should be fair, and equal opportunities should be provided to all, regardless of their socio-economic status.

Conclusion

With timely referral and the use of various methods that help to preserve fertility, it is possible to keep fertility hopes alive while treating breast cancer. Today, with the development of targeted therapies for breast cancer, and, consequently, the long-term survival of patients, fertility preservation has become a significant issue in the treatment of young patients with breast cancer.

References

1. Lambertini, M.; Del Mastro, L.; Pescio, M. C.; Andersen, C. Y.; Azim, H. A.; Peccatori, F. et al. Cancer and fertility preservation:international recommendations from an expert meeting BMC medicine 2016, 14, 1-16.
2. Bhardwaj, J. K.; Bikal, P.; Sachdeva, S. N.Chemotherapeutic drugs induced female reproductive toxicity and treatment strategies Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 2023, e23371.
3. Sly, J. R.; Miller, S. J.; Thelemaque, L.; Yazdanie, F.; Sperling, R.; Sasan, F, et al. Jandorf, L.Knowledge of the relationship between breastfeeding and breast cancer risk among racial and ethnic minority

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

women Journal of Cancer Education 2020, 35, 1193-6.
4. Cobo, A.; García-Velasco, J.; Domingo, J.; Pellicer, A.; Remohí, J.Elective and onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes Human reproduction 2018, 33 (12), 2222-31.
5.Lambertini, M.; Peccatori, F. A.; Demeestere, I.; Amant, F.; Wyns, C.; Stukenborg, J.-B.; et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines Annals of oncology 2020, 31 (12), 1664-78.
6. Pagani, O.; Partridge, A.; Korde, L.; Badve, S.; Bartlett, J.; Albain, K, et al. A.Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am Breast cancer research and treatment 2011, 129, 309-17.
7. Li, M.; Huang, H.; Liang, Y.; Tan, J.; Lin, D. Effect of Zoladex administered before chemotherapy on menstruation of patients with breast cancer. Chin. J. Clin. Oncol. 2008, 35, 905–7
8. Blondeaux, E.; Massarotti, C.; Fontana, V.; Poggio, F.; Arecco, L.; Fregatti, P, et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) Study Investigating the Need for Ovarian Function and/or Fertility Preservation Strategies in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. Front. Oncol. 2021, 11, 690320
9. Azim, H.A., Jr.; Peccatori, F.A.; de Azambuja, E.; Piccart, M.J. Motherhood after breast cancer: Searching for la dolce vita. Expert Rev. Anticancer Ther. 2011, 11, 287–98
10. Kim, H.; Kim, S. K.; Lee, J. R.; Hwang, K. J.; Suh, C. S.; Kim, S. H.Fertility preservation for patients with breast cancer: The Korean Society for Fertility Preservation clinical guidelines Clinical and experimental reproductive medicine 2017, 44 (4), 181-6.
11. Laronda, M.M.; Rutz, A.L.; Xiao, S.; Whelan, K.A.; Duncan, F.E.; Roth, E.W, et al. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. Nat. Commun. 2017, 8, 1-10.
12. Helewa, M.; Levesque, P.; Provencher, D.; Lea, R. H.; Rosolowich, V.; Shapiro, H. M.Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC 2002, 24 (2), 164-80.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

مجله علمی
بیماری‌های پستان ایران
۱۴۰۳؛۱۷(۱): ۱۱۶-۱۳۸

مقاله مروری

حفظ باروری؛ یک معضل بزرگ برای بیماران مبتلا به سرطان پستان

ساغرصالحپور[۱]، نسرین سحرخیز[۱]، صدیقه حسینی[۱]، سمانه اسمعیلی[۱*]، نازنین حاجی‌زاده[۱]، لیلا مجدی[۱]، هستی ضیایی[۲]

[۱]مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۲]دانشکده پزشکی، دانشگاه مرکزی لنکاوی، پرستون، انگلستان، انگلستان

چکیده

مقدمه: سرطان پستان از شایع ترین بدخیمی‌هادر زنان است. شیمی درمانی سیتوتوکسیک یا هورمون درمانی دارای تأثیر منفی بر پتانسیل باروری هستند. لذا به کارگیری تکنیک‌هایی همچون سرکوب تخمدان، انجماد تخمک و جنین، بازیابی تخمک نابالغ و بلوغ آزمایشگاهی آن و انجماد بافت تخمدان برای حفظ باروری ضروری است.

روش بررسی: تحقیق مروری ارائه شده براساس اطلاعات به دست آمده از جستجوی منابع فارسی و انگلیسی Scoupus، Google Scholar، Pub Med، Science Direct طی ۲۴ سال اخیر و با کلید واژه‌های سرطان پستان، نازایی، حفظ باروری، انجماد تخمک، انجماد جنین انجام شده است.

یافته‌ها: ۱۵٪ تا ۲۵٪ بیماران، زنان جوان پیش از سن یائسگی هستند. شیمی درمانی یا پرتودرمانی می‌تواند منجر به ناباروری یا یائسگی زودرس شود. با توجه به شواهد، میزان موفقیت انجماد جنین به مراتب نسبت به انجماد تخمک و بازیابی تخمک نابالغ بیشتر است. از بین روش‌های حفظ باروری، انجماد بافت تخمدان و پرینت زیستی سه‌بعدی در مرحله تحقیقات آزمایشگاهی بوده و بسیار مورد توجه واقع شده‌اند. مشاوره درست و ارائه اطلاعات دقیق به بیمارو ارجاع به‌موقع آن‌ها تأثیر فراوانی بر بهبود وضعیت روانی و جسمی و درمان بیماری زمینه‌ای آن‌ها داشته است.

نتیجه‌گیری: با تشخیص زودهنگام سرطان پستان، ارجاع به هنگام به متخصص باروری، ارائه مشاوره صحیح و روش‌های نوین کمک باروری، بیماران مبتلابه سرطان پستان پس از درمان‌های تهاجمی سرطان، باروری خود را حفظ و تجربه فرزند بیولوژیک خود را خواهند داشت.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، نازایی، حفظ باروری، انجماد تخمک، انجماد جنین

تاریخ ارسال: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۱۸

* **نویسنده مسئول:**
dresmaeili@gmail.com

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

مقدمه

سرطان پستان از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در زنان است که می‌تواند گروه‌های سنی مختلف را درگیر کند. از عوامل خطر سرطان پستان که احتمال ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهد، می‌توان به سن، جنس، سابقه خانوادگی، سبک زندگی ناسالم، جهش ژنی یا حتی درمان جایگزینی هورمونی اشاره کرد [۱]. سرطان پستان هرچند عمدتاً با زنان یائسه مرتبط است، اما حدود ۱۵٪ تا ۲۵٪ بیماران زنان جوان پیش از یائسگی هستند. روش مرسوم درمان، شیمی درمانی سیتوتوکسیک و/یا هورمون درمانی است که تأثیر منفی بر عملکرد تولیدمثل و پتانسیل باروری دارد. از طرفی تمایل زنان برای به تأخیر انداختن فرزندآوری تا اواخر دهه ۳۰ یا اوایل دهه ۴۰ زندگی ضمن کاهش توان باروری، شانس ابتلا به سرطان پستان را به‌دلیل افزایش سن بیشتر می‌کند. همچنین ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و درمانی از مسائل حفظ باروری آگاهی کمی دارند، که تأکیدی بر لزوم آموزش مداوم آن‌ها است. از سوی دیگر همکاری و کار تیمی بین متخصصان انکولوژی و متخصصان باروری برای مشاوره فوری و اقدامات حفظ باروری همچون انجماد تخمک، انجماد جنین یا انجماد بافت تخمدان ضروری است. با توجه به پیامدهای عاطفی و روانی تشخیص سرطان پستان، دستورالعمل‌های فعلی بر ارائه مشاوره ناباروری مناسب به همه بیماران در سنین باروری و ایجاد امید و انگیزه در آن‌ها تأکید دارد. افزایش سطح آگاهی عمومی زنان از سرطان پستان و آشنایی با روش‌های غربالگری به‌منظور تشخیص زودهنگام بیماری و اطلاع از خطرات ناشی از تعویق بارداری می‌تواند در حفظ باروری زنان مبتلا به سرطان پستان کمک شایانی کند. حدود ۸۰ درصد بیماران که در زمان مراجعه بیماری متاستاتیک دوردست ندارند، احتمالاً به طورکامل درمان می‌شوند. اما ترس از عود سرطان قبل از مقوله باروری نگرانی عمده آن‌هاست. علاوه بر روش‌های حفظ باروری اشاره شده روش‌هایی مانند اهدای تخمک، اهدای جنین، رحم جایگزین و نهایتاً فرزندخواندگی نیز می‌توانند به‌کار گرفته شوند. مطالعات نشان می‌دهند بسیاری از بیماران که به روش‌های حفظ باروری دسترسی نداشتند، درنهایت پشیمانی و افسردگی را تجربه کردند.

پارتریج و همکاران[۱] در مطالعه خود نشان دادند که بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سرطان پستان نگران مشکلات باروری خود در آینده هستند و در ۲۹ درصد موارد این نگرانی بر تصمیم آن‌ها برای درمان سرطان تأثیر گذاشته است. علاوه‌براین، ۵۱ درصد از بیماران ذکر کردند که نگرانی‌های مربوط به باروری آن‌ها به‌اندازه کافی مورد توجه قرار نگرفته است که نشان‌دهنده ارتباط ناکافی بین انکولوژیست‌ها و بیماران است [۱-۳].

در این مطالعه مروری ما با توجه روش‌های اخیر جهت اطمینان از ثبات در شواهد، فقط مطالعات بعد از سال ۲۰۰۰ را، برای مرور در نظر گرفته‌ایم. انواع مطالعات مورد شاهدی، مقطعی و کوهورت و مروری که در آن‌ها عوارض درمان‌های سرطان پستان بر پتانسیل باروری بازماندگان و انواع روش‌های حفظ بارداری، مورد بررسی قرار گرفته بود مورد مطالعه قرار دادیم.

ما مطالعاتی که بر روی محیط کشت سلولی یا بر روی حیوانات صورت گرفته بود و گزارش‌های موردی را در مطالعه خود لحاظ نکردیم.

یافته‌ها

۱- اثرات درمان سرطان پستان بر پتانسیل باروری شیمی‌درمانی

اثرات مضر عوامل شیمی‌درمانی بر تخمدان‌ها متغیر است. برخی از داروهای شیمی‌درمانی گنادوتوکسیک هستند و می‌توانند به بافت تخمدان آسیب برسانند و منجر به کاهش ذخیره تخمدان و متعاقب آن ناباروری شوند. این عارضه، بسته به نوع داروهای مورد استفاده، طول درمان، دوز تجمعی درمان، سن بیمار، ذخیره تخمدان، عملکرد تخمک‌گذاری در زمان درمان و بیماری زمینه‌ای متفاوت خواهد بود [۴-۶]. سیکلوفسفامید و ایفوسفامید، به عنوان

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

عوامل آلکیله کننده با احتمال زیاد باعث اختلال عملکرد تخمدان می‌شوند، در حالی که آنتی‌متابولیت‌ها خطر نسبتاً کمتری دارند [۷، ۸]. تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد از زنان کمتر از ۴۰ سال آمنوره مرتبط با شیمی‌درمانی را تجربه کردند، درحالی‌که در زنان بالای ۴۰ سال، ۷۶ تا ۹۵ درصد از آن‌ها پس از ۳ دوره درمان با سیکلوفسفامید، متوترکسات و ۵-فلوراوراسیل دچار آمنوره شدند [۱۰،۹]. در مطالعه دیگری، ۱۳/۵ درصد از زنان زیر ۴۰ سال و ۶۹/۹ درصد از زنان بین ۴۰ تا ۴۹ سال پس از درمان با چهار ماه آنتراسایکلین، سیکلوفسفامید و پاکلیتاکسل دچار آمنوره شدند [۱۱]. بیماران پس از شیمی‌درمانی و بهبود ممکن است از نارسایی زودرس تخمدان (POF) Premature Ovarian Failure رنج ببرند که به‌عنوان یائسگی زودرس نیز شناخته می‌شود. طبق تعریف، POF به معنای توقف عملکرد تخمدان در زنان کمتر از ۴۰ سال و شامل علائمی مانند خشکی واژن، گرگرفتگی و ناباروری است. گاهی اوقات ارزیابی اثرات داروهای شیمی‌درمانی بر باروری و تعیین اینکه آیا بیمار واقعاً یائسه شده است یا نه، آسان نیست، زیرا آمنوره لزوماً نشان‌دهنده یائسگی نیست. استفاده از تاموکسیفن پس از شیمی‌درمانی باعث قاعدگی نامنظم یا قطع موقت قاعدگی می‌شود [۱۳،۱۲،۹]. از سوی دیگر، حتی با وجود قاعدگی منظم در فرد، نمی‌توان مطمئن بود که شیمی‌درمانی بر باروری او تأثیری نداشته است. شیمی‌درمانی با آسیب رساندن به فولیکول‌های تخمدان در حال رشد قبل از تخمک‌گذاری، بسته به نوع و دوز دارو، مدت‌زمان درمان و سن فرد می‌تواند حداقل یک دوره موقت آمنوره ایجاد کند [۱۴]. چرخه قاعدگی معمولاً بعد از ۳ تا ۴ ماه دوباره شروع می‌شود، اگرچه مواردی وجود دارد که ممکن است تا ۲ سال به عقب بیفتد. با این حال، اگر ذخیره تخمدان به‌طور قابل‌توجهی کاهش یابد، قاعدگی متوقف می‌شود. زنانی که تحت درمان‌های معمول شیمی‌درمانی سرطان پستان، مانند سیکلوفسفامید همراه با آدریامایسین یا اپی روبیسین قرار می‌گیرند، در صورت درمان قبل از سن ۴۰ سالگی، ۹ تا ۴۶ درصد در معرض خطر نارسایی تخمک‌گذاری هستند، چرا که این داروها اغلب به‌طور دائم در تخمدان جای می‌گیرند. در افراد ۴۱ ساله یا بالاتر، این خطر به‌طور قابل‌توجهی بیشتر است [۱۵-۱۷]. داروی سمی سیکلوفسفامید یک عامل آلکیله کننده است که در اکثر رژیم‌های شیمی‌درمانی کمکی استفاده می‌شود. تأثیر مضر این دارو بر تخمدان‌ها به‌ویژه در زنان مسن مشهودتر است[۴، ۵، ۱۶].

تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تاکسان پاکلیتاکسل و دوستاکسل تأثیر کمتری بر عملکرد تولید مثل دارند، اگرچه برخی از داروها مانند تراستوزوماب، یک آنتی‌بادی مونوکلونال که گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی را هدف قرار می‌دهد، به‌نظر نمی‌رسد اثرات بدی بر غدد جنسی داشته باشد. در زنان مبتلا به سرطان پستان که گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی در آن‌ها بیش ازحد بروز می‌کند، چنانچه تحت درمان با پاکلیتاکسل و تراستوزوماب قرار گیرند، احتمال اختلال عملکرد تخمدان کاهش می‌یابد. قضاوت در مورد تأثیر نامطلوب داروهای سیتوتوکسیک بر مسائل باروری در زنانی که پس از درمان، قاعدگی را از سر می‌گیرند، چالش برانگیز است در این زنان تغییرات در سطح هورمون آنتی‌مولرین و شمارش فولیکول‌های آنترال می‌تواند نشان‌دهنده کاهش ذخیره تخمدان باشد، اگرچه ممکن است لزوماً ناباروری آینده را پیش‌بینی نکنند. از آنجایی که فقط ۱۰ درصد تخمدان برای قاعدگی منظم مورد نیاز است، شروع قاعدگی ازدست رفتن پتانسیل باروری در آینده را رد نمی‌کند [۱۴]. برخی درمان‌های پس از شیمی‌درمانی نیز، ازجمله مهارکننده‌های آروماتاز یا تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) Selective Estrogen Receptor Modulators می‌توانند تغییراتی در چرخه قاعدگی ایجاد کنند.

پرتو درمانی

اگر حین پرتودرمانی پستان، تخمدان‌ها در میدان پرتو قرار گیرند به بافت تخمدان‌ها ممکن است آسیب رسانده شود. به‌دنبال آن، اختلال در تخمک‌گذاری ممکن است منجر به

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

ناباروری یا یائسگی زودرس شود. از طرفی پرتودرمانی ممکن است بر عملکرد پستان تحت درمان، تأثیر منفی گذاشته و باعث فیبروز اطراف لوبار، اطراف مجاری و تنگ شدن مجاری شیر شود [۱۸، ۱۹].

جراحی

جراحی محافظه‌کارانه پستان یا ماستکتومی ممکن است به لحاظ روانی و عاطفی تأثیرمنفی غیرمستقیمی بر تصور زن از جنسیت خود و عملکرد باروری او داشته باشد.

تکنیک‌های حفظ باروری

- **انجماد تخمک**

این فرآیند شامل جمع‌آوری و انجماد تخمک‌ها برای استفاده در آینده است. این گزینه برای افرادی مناسب است که به دنبال محافظت از باروری خود قبل از انجام اقداماتی (مانند درمان سرطان پستان) هستند که ممکن است بر ذخایر تخمدان تأثیر بگذارد [۲۱،۲۰]. میزان موفقیت این روش به عواملی مانند سن زن و تعداد تخمک‌های منجمد وابسته است. به‌طورکلی، زنان جوان‌تراز میزان موفقیت بالاتری برخوردار هستند.

در زنان کمتر از ۳۵ سال نرخ تولد زنده بیش از ۴۰٪ و در بیماران سنین ۳۵ تا۴۰ سال کمتر از ۳۰٪ تخمین زده می‌شود. این میزان پس از سن ۴۰ سالگی با موفقیت بسیار کمتر همراه است.

یکی از محدودیت‌های این روش، تعداد تخمک‌های بازیابی شده و کیفیت آن‌ها است که می‌تواند بر احتمال بارداری و بارداری موفق تأثیر بگذارد. علاوه بر این، تمام تخمک‌های منجمد از فرآیند ذوب زنده برنمی‌گردند و جنین سالم برای لانه گزینی تولید نمی‌کنند. امروزه با استفاده از روش انجمادشیشه‌ای (یک فرآیند خنک‌کننده فوق‌العاده سریع که از تشکیل کریستال جلوگیری می‌کند) تحولی در انجماد تخمک ایجاد شده است [۱۴]. بسته به سن بیمار و ذخیره تخمدان، پروتکل مورد استفاده شامل ۱۰ تا ۱۲ روز تزریق روزانه گنادوتروپین برای تحریک فولیکول‌ها است. در تمام این مدت، فولیکول‌ها با سونوگرافی ترانس واژینال به دقت کنترل می‌شوند. هنگامی که فولیکول‌ها به اندازه مناسب برسند، تزریق گنادوتروپین جفتی انسان Human Chorionic Gonadotropin (HCG) یا آگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) Gonadotropin-releasing hormone برای بالغ شدن تخمک‌ها انجام می‌شود. تخمک پس از ۳۴ تا ۳۶ ساعت تحت هدایت اولتراسوند از طریق واژینال به‌دست می‌آید. کل فرآیند معمولاً ۲ هفته طول می‌کشد [۱۴]. در گذشته، پروتکل‌های تحریک تخمدان فقط در مرحله فولیکولار چرخه قاعدگی شروع می‌شد، فلذا گاهی لازم بود که حفظ بارداری حدود یک ماه قبل از شروع درمان‌های گنادوتوکسیک به تعویق بیفتد. اما امروزه، طبق مطالعات اخیر، پروتکل‌های شروع تصادفی برای تحریک تخمدان را می‌توان در هر زمانی از چرخه قاعدگی شروع کرد که تأخیر در شیمی درمانی را به حداقل رسانده و درعین‌حال می‌توان به تعداد تخمک مناسب جهت انجماد دسترسی پیدا کرد [۱۴]. این بدان معنی است که اگر تعداد تخمک‌های بازیابی شده با سیکل اول کافی نباشد، چرخه دوم تحریک تخمدان تقریباً بلافاصله شروع می‌شود. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تحریک تخمدان در فاز لوتئال، بر تعداد تخمک‌های بازیابی شده تأثیری نمی‌گذارد. هر چند این روند در گذشته نامناسب تلقی می‌شد [۲۲،۱۴، ۲۳].

میزان موفقیت استراتژی "پروتکل‌های تحریک شروع تصادفی" به شدت به تعداد تخمک‌های بالغ جمع‌آوری شده پس از تحریک تخمدان بستگی دارد که مستقیماً با سن بیمار و ذخیره تخمدان در هنگام تشخیص مرتبط است [۲۴]. حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان زیر ۴۰ سال، دارای ژن‌های اتوزومال غالب ژن سرطان پستان BRCA1 (Breast Cancer gene) یا BRCA2 هستند. این جهش‌ها حدود ۷۰ درصد خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی و ۱۵ تا ۴۵ درصد خطر ابتلا به سرطان لوله فالوپ یا تخمدان را در زنان

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

افزایش می‌دهند. انجماد تخمک یا جنین (قبل از شیمی درمانی یا حتی قبل از تشخیص سرطان پستان) این زنان را قادر می‌سازد تا حتی اگر هنوز خانواده خود را تکمیل نکرده باشند بتوانند تحت سالپنگوافورکتومی پیشگیرانه قرار گرفته تخمدان‌ها را خارج کنند و در نتیجه خطر ابتلا به سرطان تخمدان یا سرطان پستان (مقابل) را کاهش دهند. شایان ذکر است، بیمارانی که می‌خواهند از ۵۰ درصد احتمال انتقال جهش به فرزندان خود جلوگیری کنند، می‌توانند در زمان لقاح آزمایشگاهی تحت آزمایش ژنتیک قبل از لانه‌گزینی قرار گیرند و فقط جنین‌های سالم را منتقل کنند [۱۴].

- **انجماد جنین**

انجمادجنین مؤثرترین گزینه برای حفظ باروری در زنان مبتلا به سرطان پستان است هرچند باتوجه به مطالعات اخیر، میزان حاملگی پس از انجماد تخمک مشابه انجماد جنین است[۲۵].

- **انجماد جنین حاصل از تخمک تازه**

تخمک‌های به‌دست آمده طی فرآیند پانکچر تخمدان Ovum pick-up (OPU) با اسپرم لقاح داده می‌شوند تا جنینی تولید شود. جنین تولید شده در آزمایشگاه منجمد شده و برای استفاده در آینده ذخیره می‌شود. از معایب آن نیاز به تلقیح با اسپرم از شریک یا اهدا کننده است که ممکن است برای همه در دسترس نباشد. میزان بارداری و تولد زنده به سن زن در زمان برداشت تخمک، تعداد تخمک‌ها، کیفیت تخمک‌ها، تعداد جنین‌ها و کیفیت جنین‌ها بستگی دارد [۲۰،۲۵-۲۹]. فرآیند انجماد تخمک و جنین دارای چرخه تحریک کنترل شده تخمدان یکسانی هستند[۱۴].

- **انجماد جنین حاصل از تخمک قبلاً منجمد شده**

در برخی موارد تخمک‌های منجمد از حالت انجماد خارج شده و در محیط آزمایشگاهی بارور می‌شوند. معمولاً زمانی که تعداد جنین‌های حاصله زیاد باشد، پس از انتقال یک یا دو تا از آن‌ها به رحم زن، مابقی را منجمد می‌کنند [۱۴].

- **انجماد بافت تخمدان**

انجمن آمریکایی پزشکی باروری و انجمن فناوری کمک باروری از سال ۲۰۱۳، کاربرد انجماد بافت تخمدان را از روشی آزمایشی به یکی از روش‌های بالینی ثابت شده برای حفظ باروری تغییر داد [۳۰،۳۱].

هنگامی که انجماد تخمک یا جنین امکان‌پذیر نیست، یک رویکرد جایگزین برای حفظ باروری و حفظ عملکرد تخمدان، انجماد بافت تخمدان است [۳۰-۳۲].

این ایده، می‌تواند راهی کارآمد برای حفظ عملکرد تخمدان باشد. در این روش، نمونه‌برداری از قشر تخمدان تحریک نشده حاوی فولیکول، انجام می‌شود، یا یکی از تخمدان‌ها معمولاً با لاپاروسکوپی تحت بیهوشی عمومی قبل از شیمی‌درمانی برداشته می‌شود، و برای استفاده احتمالی در آینده منجمد می‌شود [۱۴]. این روش برای دختران قبل از بلوغ، زنانی که تحت درمان سرطان قرار می‌گیرند و ممکن است تخمدان‌هایشان در اثر درمان آسیب ببیند، یا زنانی که نمی‌توانند تحت تحریک تخمدان برای بازیابی تخمک قرار گیرند، مناسب است. میزان موفقیت بارداری در این روش متفاوت است. برای بازیابی عملکرد تخمدان، بافت را می‌توان به بدن پیوند زد (پیوند ارتوتوپی یا هتروتروپیک) یا برای بلوغ آزمایشگاهی تخمک استفاده کرد. این بافت حدود ۴ تا ۵ ماه پس از پیوند از نظر هورمونی فعال می‌شود[۱۴]. بیش از ۶۰ تولد زنده موفق از تخمدان‌های فریزشده از طریق روش‌های انجماد آهسته یا شیشه‌ای شدن ثبت شده است [۳۳].

به‌طورکلی، دو مؤلفه کلیدی برای اثربخشی انجماد بافت تخمدان وجود دارد: مهارت آزمایشگاه در انجام فریز کردن بافت و سن بیمار در زمان انجام عمل. یکی از محدودیت‌های این تکنیک، نیاز به عمل جراحی برای استخراج بافت تخمدان است که خطراتی مانند آسیب بافتی یا آسیب به عروق خونی را به دنبال دارد [۳۴]. در

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

طی فرآیند انجماد و ذوب، ایسکمی بافت تخمدان ممکن است رخ دهد و تعداد قابل توجهی از فولیکول‌های اولیه ممکن است از بین بروند. بنابراین انجام انجماد و ذوب توسط افراد ماهر ضروری است. نکته مهم دیگر برای کاهش آسیب ایسکمیک، خود تکنیک پیوند است.

ازآنجایی‌که متاستاز سرطان پستان به تخمدان یک رویداد غیرمعمول در سیر سرطان پستان نیست، در بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم، باید معاینات بافت‌شناسی دقیق یا سایر آزمایشات انجام شود تا مشخص شود که آیا تومور بدخیم به بافت تخمدان حفظ شده گسترش یافته است یا خیر. ممکن است. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز به‌عنوان یک روش تشخیصی در نظر گرفته شود[۳۵].

برای بیمارانی که BRCA1 و BRCA2 مثبت هستند و در معرض خطر ابتلا به سرطان تخمدان قرار دارند، برداشتن پیوند تخمدان و اهدای تخمک می‌تواند در نظر گرفته شود [۳۴].

- سرکوب تخمدان با آگونیست‌های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین

طی ۲۰ سال اخیر، چندین مطالعه بالینی بر روی تجویز پیشگیرانه آگونیست‌های GnRH همزمان با شیمی‌درمانی در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شده است [۳۴،۳۲].

در این روش معمولاً یک آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین مانند لوپرولید (۳/۷۵ میلی‌گرم) به‌صورت عضلانی در باسن یا گوسرلین (۳/۶ میلی‌گرم) به‌صورت زیر جلدی در شکم حداقل یک هفته قبل از شروع شیمی درمانی تزریق می‌شود تا از فاز اولیه افزایش گنادوتروپین قبل از اثر تنظیم کاهشی جلوگیری شود. سپس هر ۴ هفته یک‌بار تزریق تا پایان شیمی‌درمانی ادامه می‌یابد بدین ترتیب با سرکوب (خاموشی) تخمدان از اثر منفی شیمی درمانی روی تخمدان جلوگیری می‌شود.

اگرچه مکانیسم حفظ عملکرد تخمدان توسط آگونیست‌های GnRH هنوز مشخص نیست. برخی از مطالعات تصادفی و متاآنالیزهای اخیر نشان داده‌اند که این روش می‌تواند از طریق مکانیسم‌هایی مانند کاهش پرفیوژن تخمدان که منجر به کاهش تحویل داروهای شیمی‌درمانی می‌شود، مؤثر باشد. فرضیه احتمالی دیگر این است که آگونیست‌های GnRH با کاهش سطح هورمون‌های جنسی و به دنبال آن از طریق محیط هیپواستروژنیک و اینهیبین کم، ترشح هرمون محرک فولیکول (Follicle-Stimulating Hormone FSH) را مهار کرده و چرخه‌های تخمدان و رحم را کوتاه می‌کنند در نتیجه فولیکول‌ها را از آترزی محافظت می‌کنند .خطر آمنوره دائمی در این روش کاهش می‌یابد. از طرفی از فعال شدن گیرنده‌های GnRH جلوگیری کرده بر تنظیم مسیرهای ضدآپوپتوز داخل گناد نیز تأثیر مثبت می‌گذارند [۳۶-۴۰]. یک متاآنالیز اخیراً نشان داد که میزان قاعدگی مجدد و احتمال بارداری در بیمارانی که به‌طور همزمان آگونیست GnRH دریافت کرده‌اند بالاتر است [۴۱-۴۳].

هرچند هنوز درمورد میزان موفقیت آگونیست‌های GnRH در رسیدن به بارداری اختلاف نظر وجود دارد و ترس از عوارض احتمالی آن‌ها در بیماران مبتلا به سرطان پستان با گیرنده هورمونی مثبت وجود دارد، کارآزمایی‌های بالینی و کنترل شده طی سال‌های اخیر نشان داده‌اند که بقای عاری از بیماری در چنین بیمارانی یا تحت تأثیر قرار نگرفته یا بهبودی داشته است [۳۲].

بااین‌حال، درمان آگونیست GnRH نمی‌تواند جایگزین روش‌های مرسوم حفظ باروری، مانند انجماد جنین، تخمک، یا بافت تخمدان شود.

- بلوغ آزمایشگاهی تخمک (In Vitro Maturation) IVM

بلوغ تخمک در شرایط آزمایشگاهی (IVM) یک فناوری کمک باروری است که در آن تخمک‌ها از فولیکول‌های آنترال تخمدان‌های تحریک نشده یا با حداقل تحریک بازیابی می‌شوند. این روش با حذف یا کاهش تحریک گنادوتروپین‌ها سبب کاهش هزینه، و کاهش خطر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌شود. نتایج IVM در حال

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

حاضر از نظر ایمنی و کارایی با نتایج لقاح آزمایشگاهی معمولی قابل مقایسه است.

از فواید روش In Vitro matuaration(IVM) برای مبتلایان به سرطان پستان، کاهش تحریک تومورهای حساس به استروژن است. طی چرخه‌های IVM، غلظت استرادیول در محدوده فاز فولیکولار طبیعی (تا L/pmol ۱۵۰) است. فلذا بیماران با تومورهای حساس به استروژن، از خطر تکثیر سلول‌های بدخیم تحت القای استروژن درامان می‌مانند [۴۴].

اخیراً مطالعه‌ای بر روی ۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان نشان داد که بیش از ۵۰٪ تخمک‌های حاصل از IVM با موفقیت به بلوغ رسیدند[۳۲]. با توجه به نتایج موفقیت‌آمیز IVM، امروزه بازیابی تخمک از بافت تخمدان فریز شده وادغام با روش IVM بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۳۴].

- پرینت زیستی سه بعدی یا 3Dimentional bioprinting

امروزه پرینت زیستی سه بعدی به‌عنوان یک استراتژی نوین در جهت ساخت سازه‌های بیولوژیکی پیچیده ظهور یافته است. لاروندا و همکاران در سال۲۰۱۷ برای اولین بار ایمپلنت تخمدان کاربردی باتکنولوژی چاپ سه بعدی در داربست هیدروژلی را تولید کردند.به دنبال آن، در سال ۲۰۲۲ وو و همکاران، تحقیقات در زمینه مواد بیولوژیکی را گسترش دادند و توانستند داربستی حاوی ژلاتین-متاکریلویل برای ایمپلنت‌های تخمدانی چاپ کنند[۴۵]. در حال حاضر این روش تجربی و در حال پیشرفت قابل توجهی است و امید است در آینده بتوان از آن به نفع بیماران استفاده کرد.

میزان موفقیت در تکنیک‌های حفظ باروری

میزان موفقیت روش انجماد شیشه‌ای تخمک بسته به سن زن و تعداد تخمک‌های منجمد شده متفاوت است زنان جوان‌تر از میزان موفقیت بالاتری برخوردارند. به‌طوری‌که در زنان کمتر از ۳۶ سال، نرخ تولد زنده ٪۲۰ است.

در روش انجماد جنین، میزان بارداری و تولد زنده به سن زن در زمان بازیابی تخمک، تعداد تخمک‌های بازیابی شده و تعداد جنین‌های منجمد بستگی دارد. در هر انتقال جنین احتمال موفقیت ۳۰٪ تا ۵۰٪ است.

در روش انجماد بافت تخمدان نیز میزان موفقیت بسته به سن زن، بیماری زمینه‌ای و کیفیت بافت منجمد متفاوت است. بافت پیوندی حدود ۴ تا ۵ ماه پس از پیوند ازنظر هورمونی فعال می‌شود تاکنون بیش از ۶۰ تولد زنده از تخمدان‌های منجمد شده با انجماد آهسته یا شیشه‌ای شدن گزارش شده است.

براساس مطالعات اخیر،در روش سرکوب دارویی تخمدان حدود ۱۵درصد تخمک‌ها محافظت می‌شوند [۴۲،۴۳].

روش‌های IVM و 3D bioprinting در مرحله تحقیقات آزمایشگاهی هستند.

بارداری بعد از درمان سرطان پستان

مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند که ۴۰ تا ۵۰ درصد از زنان با سابقه قبلی سرطان پستان ممکن است مایل به بارداری بعد از اتمام درمان باشند، اما تنها ۴ تا ۷ درصد موفق به بارداری می‌شوند [۴۴، ۴۵].

با توجه به نقش تأیید شده استروژن در سرطان پستان، در گذشته تصور می‌شد که بارداری در افرادی که سابقه قبلی سرطان پستان دارند، با افزایش سطح استروژن، ممکن است باعث عود سرطان پستان و پیش‌آگهی بد در آن‌ها شود. برخی از مطالعات میزان سقط جنین القایی در این بیماران را حدود ۳۰ درصد گزارش کرده‌اند [۴۶-۴۹]. در مطالعه عظیم و همکاران، آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سقط جنین بر پیامدهای سرطان پستان تأثیری ندارد و ختم بارداری نباید توصیه شود [۵۰]. روی‌هم‌رفته، داده‌های موجود اخیر نه تنها هیچ اثر نامطلوب بارداری بعدی را بر پیامدهای سرطان پستان نشان نمی‌دهند، بلکه

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

یک اثر بالقوه مطلوب را بر پیش‌آگهی سرطان گزارش می‌کنند [۵۱، ۵۲].

بر اساس مطالعات اخیر، در زنان مبتلا به سرطان پستان که زایمان کرده‌اند در مقایسه با زنان مبتلا به سرطان پستان که حاملگی را تجربه نکرده‌اند، متاستازهای دوردست افزایش پیدا نمی‌کند و بقای کلی در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان که متعاقبا باردار شده‌اند نسبت به گروه کنترل مطلوب است [۵۴،۵۳]. به زنانی که برای سرطان پستان درمان شده‌اند و قصد دارند در آینده باردار شوند، باید توصیه شود که به نظر نمی‌رسد بارداری با پیش‌آگهی بدتری برای بیماری آن‌ها همراه باشد. اصولاً بعد از سرطان پستان نباید از بارداری جلوگیری کرد [۵۵].

ازآنجایی‌که بررسی تأثیر بارداری بعدی بر پیش‌آگهی سرطان پستان در کارآزمایی‌های تصادفی آینده‌نگر امکان‌پذیر نیست، باید به نتایج مطالعات گذشته‌نگر بزرگ و خوب تکیه کنیم. با این حال، این افراد باید قبل از اقدام برای باردار شدن تحت یک ارزیابی کامل انکولوژیک قرار بگیرند. هیچ مدرکی برای توصیه فاصله زمانی از تشخیص سرطان تا بارداری بعدی وجود ندارد. علاوه‌براین، الگوهای عود با توجه به نوع مولکولی سرطان پستان متفاوت است: به‌عنوان مثال، بیماری گیرنده استروژن Estrogen (ER) Receptor منفی تمایل به عود در طی دو یا سه سال اول پس از تشخیص و درمان دارد و در برخی موارد، این احتمال تا پنج سال بعد از تشخیص آن وجود دارد. در هر صورت به تعویق انداختن بارداری در این زمان منطقی به نظر می‌رسد [۵۵].

به مبتلایان توصیه می‌شود در طول درمان اولیه سرطان و در این فاصله توقف، از روش‌های پیشگیری غیرهورمونی ایمن استفاده کنند. روش‌های پیشگیری از بارداری شامل روش‌های بازدارنده (کاندوم مردانه یا زنانه، دیافراگم، کلاهک دهانه رحم)، اسپرم کش‌ها، اسفنج و دستگاه داخل رحمی مسی Intrauterine Device (IUD) است [۵۶]. با وجود فقدان دستورالعمل‌های خاص برای بازماندگان سرطان پستان که می‌خواهند باردار شوند، بهتر است معاینات کامل شامل معاینه بالینی پستان، ماموگرافی، سونوگرافی و در صورت لزوم تصویربرداری رزونانس مغناطیسی Magnetic Resonance Imaging (MRI) انجام شود. باتوجه به تأثیر آنتراسایکلین بر روی کارکرد بطن چپ، چنانچه بیماری آنتراسایکلین دریافت کرده باشد، کاردیومیوپاتی تحت بالینی نیز باید بررسی شود [۵۷].

عواقب بارداری بعد از درمان سرطان پستان

داده‌های مربوط به عواقب بارداری و اثرات آن بر جنین پس از درمان سرطان پستان اطمینان بخش است. اگرچه شواهد حاکی از افزایش فراوانی سقط جنین پس از شیمی درمانی است، اما مطالعات بیشتر گزارش کرده‌اند که نوزادانی که از بازماندگان سرطان پستان که شیمی درمانی دریافت کرده‌اند، متولد شده‌اند در مقایسه با جمعیت عمومی در معرض خطر بیشتری برای نقایص مادرزادی نیستند [۵۲، ۵۸-۶۱].

بارداری به خودی خود عملکرد میوکارد را افزایش می‌دهد، و این روند ممکن است با نارسایی قلبی در صورت وجود اختلال عملکرد قبلی پیچیده شود، اگرچه داده‌های اطمینان بخش اخیر نشان می‌دهد که زایمان بدون مشکل در کسانی که حتی در دوران کودکی آنتراسایکلین دریافت کرده‌اند، وجود دارد [۶۲].

بنابراین در این زیر گروه از بیماران باید سونوگرافی قلب برای ارزیابی عملکرد بطن چپ قبل از اقدام به بارداری انجام شود. این خطر قلبی در بیمارانی که رادیوتراپی پستان چپ دریافت کرده اند بیشتر خواهد بود.

در دوران بارداری، بیمار باید به‌طور مرتب مورد ارزیابی قرار گیرد، زیرا استروژن در دوران بارداری می‌تواند رشد تومور را تسریع کند [۵۵].

شواهدی وجود ندارد که نشان دهد شیر مادری که قبلاً برای سرطان پستان درمان شده است باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری در کودک شود.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

رابطه سرطان پستان و جهش‌های BRCA با قدرت باروری

به نظر می‌رسد تقریباً ۱۰ درصد از موارد سرطان پستان حامل جهش در برخی از ژن‌های خاص مانند BRCA1 و BRCA2 هستند. طبق آمار، تقریباً از هر ۱۰۰۰ زن، ۱ نفر ممکن است دارای جهش BRCA باشد. در گروه‌های قومی خاص، افراد مبتلا به جهش BRCA1 و BRCA2 بیشتر مستعد ابتلا به سرطان پستان اولیه هستند [۶۳-۶۷]. هم سالپنگواووفورکتومی دوطرفه پیشگیرانه (BSO) Bilateral Salpingo-Oophorectomy و هم تاموکسیفن می‌توانند خطر ابتلا به سرطان پستان دوم را کاهش دهند [۶۸]. بیماران مبتلا به جهش BRCA1 ۵۰ تا ۸۰ درصد شانس ابتلا به سرطان پستان اولیه در طول زندگی خود را دارند. خطر سرطان اولیه، در دومین پستان ۴۰ تا ۵۰ درصد است [۶۳، ۶۵، ۶۷، ۶۹] در این افراد خطر ابتلا به سرطان تخمدان ۴۰ تا ۶۰ درصد است.

زنان دارای جهش BRCA2 نیز در معرض خطر بالایی برای ابتلا به سرطان پستان هستند، اگرچه سرطان تخمدان در این افراد کمتر دیده می‌شود (۱۰-۲۰٪) [۶۸، ۷۰، ۷۱].

به حامل‌های جهش BRCA توصیه به انجام ماستکتومی پیشگیرانه دوطرفه و همچنین برداشتن دوطرفه تخمدان‌ها و لوله‌های رحم BSO به دلیل کاهش ۹۵ درصدی خطر بدخیمی تخمدان، خطر ابتلا به سرطان اولیه دومین پستان و مرگ‌ومیر کوتاه‌مدت می‌شوند [۶۷، ۷۲-۷۴].

با توجه به اینکه بسیاری از مبتلایان بین ۳۵ تا ۴۰ سال هنوز خانواده خود را تکمیل نکرده‌اند، این پیشنهاد اغلب به آن‌ها داده می‌شود. به نظر می‌رسد حاملان جهش BRCA یا کسانی که سرطان پستان مرتبط با جهش BRCA دارند ذخیره تخمدان کمتری نسبت به افراد غیرناقل دارند [۷۵]. این خود می‌تواند مانعی برای رسیدن به بارداری طبیعی در آن‌ها باشد. در بسیاری از این مطالعات بزرگ، به نظر می‌رسد که در حاملان جهش BRCA، تعداد بارداری بالاتر و فرزندان بیشتر در برابر سرطان پستان محافظت می‌کند [۷۶-۷۹].

از آنجایی که BRCA1 و BRCA2 در ترمیم (DNA) Deoxyribonucleic Acid نقش دارند، تخمک‌ها در حاملان چنین جهش‌هایی احتمالاً به داروهای ضدسرطانی که با آسیب رساندن به DNA عمل می‌کنند، مانند سیس پلاتین و مهارکننده‌های پلیمراز ADP ریباز (Adenosine diPhasphate ribose polymerase) حساس‌تر هستند. ترس از قرار گرفتن در معرض استروژن دسترسی به حفظ باروری از طریق انجماد جنین یا تخمک را برای این افراد محدود می‌کند.

خوشبختانه، تجویز داروهایی مانند مهارکننده‌های آروماتاز برای تحریک تخمدان‌ها تا حد زیادی این نگرانی را کاهش می‌دهد. از آنجایی که فرآیند انجماد بافت تخمدان نیازی به تحریک هورمونی ندارد، زمانی استفاده می‌شود که زمان کافی برای انجام تحریک تخمدان وجود نداشته باشد. این روش هنوز آزمایشی است و نگرانی‌هایی را در حاملان جهش BRCA و زنان مبتلا به تومورهای گیرنده هورمون مثبت ایجاد می‌کند. این بافت تخمدان را می‌توان منجمد کرد. بدیهی است قبل از پیوند این بافت، باید ایمنی آن مشخص شود[۷۲، ۸۰، ۸۱]. این بیماران همچنین ممکن است در مورد تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی (PGD) Preimplantation genetic diagnosis برای جهش‌های BRCA تصمیم بگیرند تا از انتقال جهش به نسل بعدی جلوگیری کنند اما از آنجایی که جهش‌های BRCA به خودی خود کشنده نیستند و وجود آن‌ها پیشرفت سرطان را تأیید نمی‌کند، بنابراین این اقدام ممکن است باعث نگرانی‌های اخلاقی شود [۸۲-۸۴].

پیامدهای بارداری بعد از درمان سرطان پستان در بیماران گیرنده استروژن مثبت و منفی

ازآنجایی‌که تقریباً دوسوم بیماران مبتلا به سرطان پستان زیر ۴۰ سال دارای بیماری گیرنده استروژن مثبت Estrogen Receptor(+ER) هستند، قرار گرفتن این

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

زنان در معرض سطوح بالای فیزیولوژیکی یا دارویی هورمون‌های زنانه قابل‌توجه است. تا به امروز هیچ اطلاعات قطعی در مورد ایمنی بارداری پس از درمان سرطان پستان وجود نداشت و به کسانی که باردار می‌شدند، به خصوص اگر ER+ بودند، به‌دلیل سطوح بالای استروژن که قرار بود در معرض آن قرار بگیرند، توصیه می‌شد که سقط کنند. لامبرتینی و همکاران، در یک مطالعه مشاهده‌ای در سال ۲۰۱۸، [۸۵،۸۶]. دریافتند که بیش از نیمی از زنان مبتلا به سرطان ER+ که باردار شده‌اند، تفاوت قابل‌توجهی در بقای کلی و بدون بیماری ندارند. حتی برای زنان ER منفی-، بقای کلی بهتری در گروهی که باردار شده بودند دیده شد. علاوه بر این، زنانی که نوزاد خود را با شیر مادر تغذیه می‌کردند در مقایسه با زنانی که با شیر مادر تغذیه نمی‌کردند، تفاوتی در بقای عاری از بیماری نداشتند. با این حال، هنوز هیچ اتفاق نظری در مورد زمان مناسب برای باردار شدن پس از درمان سرطان پستان وجود ندارد. از آنجایی که بیشتر تومورهای ER منفی در ۲-الی۳ سال اول پس از درمان عود می‌کنند، بسیاری از زنان تصمیم می‌گیرند پس از آن دوره باردار شوند. از آنجایی که عود متاستاز تقریباً همیشه غیرقابل درمان است، بیشتر زنان نمی‌خواهند فرزندی به دنیا بیاورند که احتمالاً قبل از رسیدن به بزرگسالی مادرش را از دست می‌دهد. برای زنان مبتلا به تومورهای ER+، وضعیت پیچیده‌تر است. همه این افراد به جز کسانی که بیماری غیرتهاجمی یا کم تهاجمی دارند، به ۵ تا ۱۰ سال درمان کمکی ضداستروژن نیاز دارند زیرا تومور به هورمون پاسخ می‌دهد. بنابراین توصیه می‌شود ۵ تا ۱۰ سال درمان کمکی هورمونی را تکمیل و سپس اقدام به بارداری کنند[۸۵].

البته به‌دلیل سرکوب عملکرد تخمدان توسط داروها، بارداری از نظر فیزیولوژیکی غیرممکن است و از طرفی خود تاموکسیفن یک داروی تراتوژن است. امروزه هیچ مدرکی مبنی بر اینکه قطع زودهنگام درمان هورمونی برای باردار شدن خطر عود را افزایش می‌دهد وجود ندارد[۸۶].

سطح فوق فیزیولوژیکی استرادیول در طول چرخه‌های تحریک تخمدان کنترل شده (controlled ovarian stimulation (COS ممکن است باعث رشد میکرومتاستازهای باقیمانده پس از برداشتن تومورهای ER+ شود. بنابراین، برای اصلاح پروتکل COS و کاهش سطح استروژن سرم در طول چرخه‌های تحریک طبیعی تخمدان، تجویز مهارکننده‌های آروماتاز مانند لتروزول همراه با تحریک گنادوتروپین و حتی پس از آن، یک گزینه منطقی به نظر می‌رسد [۱۴، ۸۷-۹۴].

بر اساس مطالعات اخیر، لتروزول می‌تواند به‌طور همزمان برای کاهش حداکثر سطح استرادیول بدون تأثیر منفی بر تولید تخمک یا نرخ لقاح استفاده شود [۸۹، ۹۴-۹۶].

در سال ۲۰۲۲ بالکنده و همکارانش پروتکل‌های جایگزین تحریک تخمدان با تاموکسیفن یا لتروزول را با پروتکل‌های تحریک استاندارد قبلی مورد مقایسه قرار دادند .آنها به این نتیجه رسیدند که با وجود کاهش قابل‌توجه در اوج استرادیول، در تعداد کمپلکس‌های کومولوس-اووسیت Cumulus-Oocyte Complex(COCs) بازیابی شده تفاوتی وجود نداشت. با این حال سطح استروژن در طی چند روز چرخه تحریک تخمدان، یک پنجم تا یک دهم سطح استروژن در دوران بارداری است [۱۴]. تا به امروز، برای بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت تحریک تخمدان قرار گرفته‌اند، پیامدهای درازمدت سرطان مشابه یا حتی بهتر از بیماران مشابهی است که تحت درمان‌های حفظ باروری قرار نگرفته‌اند [۱۴]. هر چند، تمام این مطالعات یک دوره پیگیری نسبتاً کوتاه (کمتر از ۷ سال) داشتند [۹۷].

با توجه به اینکه حفظ باروری از طریق انجماد تخمک یا جنین یک پدیده نسبتاً جدید است، گزارش‌های کمی از پیامدهای سرطان پستان برای زنانی که پس از انتقال جنین باردار شده‌اند در مقایسه با زنانی که به‌طور طبیعی

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

باردار شده‌اند، وجود دارد. هیچ مطالعه‌ای تا به امروز افزایش خطر عود سرطان را نشان نداده است [۱۴].

بحث

ارجاع زودهنگام بلافاصله پس از دریافت تشخیص سرطان به بیماران فرصت کافی برای انتخاب روش مناسب برای حفظ باروری می‌دهد. یک روش مناسب برای حفظ باروری باید پس از مشاوره بین بیماران و متخصصان باروری و تجزیه‌وتحلیل مزایا و معایب گزینه‌های مختلف انتخاب شود. همکاری بین انکولوژیست‌ها، متخصصان باروری و بیماران برای ایجاد یک برنامه درمانی که هم اثربخشی درمان سرطان و هم اهدافی که حفظ باروری را در نظر می‌گیرد حیاتی است [۹۷-۱۰۲].

امروزه انواعی از روش‌ها جهت حفظ باروری موجود هستند. ازجمله انجماد تخمک، جنین و بافت تخمدان، سرکوب دارویی تخمدان، بلوغ آزمایشگاهی تخمک و پرینت زیستی سه بعدی. [۱۰۳-۱۰۵].

بطورکلی روش‌های حفظ باروری در زنان جوان تر از میزان موفقیت بالاتری برخوردارند. در بین روش‌های فوق انجماد جنین موثرترین گزینه برای حفظ باروری در زنان مبتلا به سرطان پستان است هرچند باتوجه به مطالعات اخیر، میزان حاملگی پس از انجماد تخمک مشابه انجماد جنین است تکنیک‌هایی همچون انجماد تخمک و جنین امروزه بصورت فزاینده درحال انجام است. در زنان مبتلا به سرطان پستان روش‌هایی همچون انجماد بافت تخمدان، بلوغ تخمک در شرایط آزمایشگاهی یا (IVM)، سرکوب دارویی تخمدان با تجویز پیشگیرانه آگونیست‌های GnRH همزمان با شیمی درمانی از گزینه‌های درمانی دیگر هستند. هرچند درمان آگونیست GnRH نمی‌تواند جایگزین روش‌های مرسوم حفظ باروری، مانند انجماد جنین، تخمک، یا بافت تخمدان شود.

پرینت زیستی سه بعدی یا 3D bioprinting نیزاز روش‌های در حال پیشرفت هست و امید است در آینده بتوان از آن به نفع بیماران استفاده کرد [۱۰۵].

زنان مبتلا به جهش‌های BRCA1 یا BRCA2 در طول زندگی در ریسک ابتلا به سرطان پستان و سرطان لوله فالوپ یا تخمدان هستند. این افراد کاندید سالپنگوافورکتومی پیشگیرانه هستند. انجماد تخمک یا جنین این زنان را قادر می‌سازد تا حتی اگر هنوز خانواده خود را تکمیل نکرده باشند بتوانند تحت سالپنگوافورکتومی پیشگیرانه قرار بگیرند [۳۴].

سایر روش‌های کمکی حفظ باروری مانند: استفاده از تخمک یا جنین اهدایی، فرزندخواندگی یا رحم جایگزین نیز ممکن است بخشی از مشاوره باشد. ارائه حمایت عاطفی و راهنمایی در طول فرآیند تصمیم‌گیری برای کمک به این افراد با ایجاد تعادل بین اثربخشی درمان سرطان و اهداف مرتبط با باروری بسیار مهم است. از دست دادن پتانسیل باروری می‌تواند عواقب روانی جبران‌ناپذیری برای افراد مبتلا داشته باشد. حمایت روانی اجتماعی و مشاوره برای بیماران مبتلا به سرطان پستان که می‌خواهند باروری را حفظ کنند برای غلبه بر چالش‌های عاطفی و روانی آنها بسیار حیاتی است [۱۰۱].

به زنانی که برای سرطان پستان درمان شده‌اند و قصد دارند در آینده باردار شوند، باید توصیه شود که به نظر نمی‌رسد بارداری با پیش‌آگهی بدتری برای بیماری آن‌ها همراه باشد. اصولاً بعد از سرطان پستان نباید از بارداری جلوگیری کرد، اما در دوران بارداری، بیمار باید به‌طور مرتب مورد ارزیابی قرار گیرد، زیرا استروژن در دوران بارداری می‌تواند رشد تومور را تسریع کند [۵۵].

استراتژی‌های حفظ باروری ممکن است ارزان یا به‌راحتی در دسترس نباشند. پوشش بیمه برای روش‌های حفظ باروری به ارائه‌دهنده آن و نوع پروتکل بکار گرفته شده بستگی دارد. بسیاری از آنها ممکن است این خدمات باروری را پوشش ندهند، حتی اگر از نظر پزشکی به دلیل تشخیص سرطان یا شرایط دیگر ضروری تلقی شوند.

هر بیمار باید این استقلال را داشته باشد تا بتواند با در نظر گرفتن باورها، اصول و شرایط شخصی خود، تصمیمات آگاهانه ای در مورد حفظ شانس خود برای داشتن فرزند

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

بیولوژیکی بگیرد. متخصصان پزشکی باید تضمین کنند که همه افراد به‌طور کامل در مورد نتایج بالقوه، مزایا و محدودیت‌های روش‌های مختلف حفظ باروری مطلع هستند. در دسترس بودن خدمات حفظ باروری باید منصفانه باشد و فرصت‌های برابر را برای همه بدون توجه به وضعیت اجتماعی-اقتصادی آنها فراهم کند. جنبه‌های اخلاقی نیز باید در نظر گرفته شود، ازجمله بحث در مورد پیامدهای اجتماعی حفظ باروری، مانند نگرانی‌های هزینه، پوشش بیمه و ملاحظات اخلاقی، ارائه مراقبت و کمک گسترده به افرادی که جایگزین‌های حفظ باروری را در نظر می‌گیرند بسیار مهم است. توجه به مسائل فرهنگی و مذهبی برای ارائه مراقبت‌های همه‌جانبه به بیماران ضروری است. فرهنگ‌های مختلف ممکن است باورها و رویکردهای متفاوتی برای حفظ باروری داشته باشند. باید همه هنجارها و ارزش‌های فرهنگی را در نظر گرفت. برخی از آموزه‌های دینی ممکن است دستورات خاصی در این مورد داشته باشند. با پذیرش و احترام به همه این دیدگاه‌ها، تیم درمانی می‌تواند مراقبت‌های مناسب‌تری را به بیماران ارائه دهد.

نتیجه‌گیری

علاوه بر حفظ عملکرد تولیدمثل در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان، حفظ باروری از نظر عود بیماری، بقای عاری از بیماری و بقای کلی بی‌خطر است. امروزه با توسعه درمان‌های هدفمند و روبه‌رشد در سرطان پستان و بالطبع میزان بقای طولانی‌مدت بیماران، حفظ باروری به یک مسئله اصلی در درمان بیماران جوان مبتلا به سرطان پستان تبدیل شده است. مقوله‌ای که ارجاع به موقع و طراحی درمانی مناسب برای موفقیت آن بسیار مهم تلقی می‌شود. با اقدامات به هنگام و استفاده از روش‌های مختلف کمک کننده حفظ باروری می‌توان ضمن درمان سرطان پستان امیدهای باروری را هم زنده نگاه داشت. در این میان کارتیمی بین انکولوژیست، متخصص باروری و بیمار اهمیت زیادی دارد. اقدامات حمایتی جامعه، خانواده و بیمه‌ها نیز نقش مهمی در درمان سرطان پستان و همزمان حفظ باروری دارد.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اظهار می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در انجام و انتشار نتایج این پژوهش ندارند.

References

1. Lambertini, M.; Del Mastro, L.; Pescio, M. C.; Andersen, C. Y.; Azim, H. A.; Peccatori, F. A, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting BMC medicine. 2016; 14(1): 1-16.
2. Loren, A. W.; Mangu, P. B.; Beck, L. N.; Brennan, L.; Magdalinski, A. J.; Partridge, A. H, et al. K.Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update Journal of clinical oncology. 2013; 31(19): 2500-10.
3. Muñoz, M.; Santaballa, A.; Seguí, M.; Beato, C.; De La Cruz, S.; Espinosa, J et al. SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016) Clinical and Translational Oncology. 2016; 18(12): 1229-36.
4. Bhardwaj, J. K.; Bikal, P.; Sachdeva, S. N. Chemotherapeutic drugs induced female reproductive toxicity and treatment strategies Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 2023: e23371.
5. Spears, N.; Lopes, F.; Stefansdottir, A.; Rossi, V.; De Felici, M.; Anderson, R., et al. F.Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection Human reproduction update. 2019; 25(6): 673-93.
6. Donnez, J.; Dolmans, M.-M.Fertility preservation in women New England Journal of Medicine. 2017; 377(17): 1657-65.
7. Nguyen, Q.; Zerafa, N.; Liew, S.; Findlay, J. K.; Hickey, M.; Hutt, K. Cisplatin-and cyclophosphamide-induced primordial

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

follicle depletion is caused by direct damage to oocytes Molecular human reproduction. 2019; 25(8): 433-44.
8. McLaren, J. F.; Bates, G. W. Fertility preservation in women of reproductive age with cancer American journal of obstetrics and gynecology. 2012; 207(6): 455-62.
9. Kabirian, R.; Franzoi, M. A.; Havas, J.; Coutant, C.; Tredan, O.; Levy, C.; Cottu, P.; et al. Chemotherapy-Related Amenorrhea and Quality of Life Among Premenopausal Women With Breast Cancer JAMA Network Open. 2023; 6(11): e2343910-e2343910.
10. Bines, J.; Oleske, D. M.; Cobleigh, M. A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer Journal of Clinical Oncology. 1996; 14(5): 1718-29.
11. Abusief, M. E.; Missmer, S. A.; Ginsburg, E. S.; Weeks, J. C.; Partridge, A. H. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2010; 116(4): 791-8.
12. Conte, B.; Del Mastro, L.Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in breast cancer patients Minerva ginecologica. 2017; 69(4): 350-6.
13. Berliere, M.; Duhoux, F. P.; Dalenc, F.; Baurain, J.-F.; Dellevigne, L.; Galant, C., et al. Tamoxifen and ovarian function PLoS One. 2013; 8(6): e66616.
14. Warner, E.; Glass, K.; Foong, S.; Sandwith, E. Update on fertility preservation for younger women with breast cancer Cmaj. 2020; 192(35): E1003-E1009.
15. Mauri, D.; Gazouli, I.; Zarkavelis, G.; Papadaki, A.; Mavroeidis, L.; Gkoura, S.; et al. Chemotherapy associated ovarian failure Frontiers in Endocrinology. 2020; 11: 1-7.
16. Poorvu, P. D.; Frazier, A. L.; Feraco, A. M.; Manley, P. E.; Ginsburg, E. S.; Laufer, M. R.; et al. Cancer treatment-related infertility: a critical review of the evidence JNCI Cancer Spectrum. 2019; 3(1): pkz008.
17. ter Welle-Butalid, M.; Vriens, I.; Derhaag, J.; Leter, E.; de Die-Smulders, C.; Smidt, M.; et al. Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation Journal of assisted reproduction and genetics. 2019; 36: 2593-604.
18. Cardoso, F.; Loibl, S.; Pagani, O.; Graziottin, A.; Panizza, P.; Martincich, L.; et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer European journal of cancer. 2012; 48(18): 3355-77.
19. Sly, J. R.; Miller, S. J.; Thelemaque, L.; Yazdanie, F.; Sperling, R.; Sasan, F.; et al. Knowledge of the relationship between breastfeeding and breast cancer risk among racial and ethnic minority women Journal of Cancer Education. 2020; 35:1193-6.
20. Ulrich, N. D.; Raja, N. S.; Moravek, M. B.A review of fertility preservation in patients with breast cancer Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2022; 82: 60-8.
21. Oktay, K.; Harvey, B. E.; Partridge, A. H.; Quinn, G. P.; Reinecke, J.; Taylor, H. S.; et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(19): 1994-2001.
22. Cakmak, H.; Katz, A.; Cedars, M. I.; Rosen, M. P. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation Fertility and sterility. 2013; 100(6): 1673-80.
23. Kim, J. H.; Kim, S. K.; Lee, H. J.; Lee, J. R.; Jee, B. C.; Suh, C. S.; et al. Efficacy of random-start controlled ovarian stimulation in cancer patients Journal of Korean Medical Science. 2015; 30(3): 290-5.
24. Razeti, M.; Spinaci, S.; Spagnolo, F.; Massarotti, C.; Lambertini, M. How I perform fertility preservation in breast cancer patients ESMO open. 2021; 6(3): 100112.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

Open. 2020; 2020(4): hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052 From NLM.
33. Donnez, J.; Dolmans, M.-M.Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice Journal of assisted reproduction and genetics. 2015; 32: 1167-70.
34. Kim, H.; Kim, S. K.; Lee, J. R.; Hwang, K. J.; Suh, C. S.; Kim, S. H. Fertility preservation for patients with breast cancer: The Korean Society for Fertility Preservation clinical guidelines Clinical and experimental reproductive medicine. 2017; 44(4): 181-6.
35. Bigorie, V.; Morice, P.; Duvillard, P.; Antoine, M.; Cortez, A.; Flejou, J. F.; et al. Ovarian metastases from breast cancer: report of 29 cases Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2010; 116(4): 799-804.
36. Lambertini, M.; Boni, L.; Michelotti, A.; Magnolfi, E.; Cogoni, A. A.; Mosconi, A. M.; et al. Long-term outcomes with pharmacological ovarian suppression during chemotherapy in premenopausal early breast cancer patients JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2022; 114(3): 400-8.
37. Lambertini, M.; Horicks, F.; Del Mastro, L.; Partridge, A. H.; Demeestere, I. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application Cancer treatment reviews. 2019; 72:65-77.
38. Kim, H. J.; Lee, M. H.; Lee, J. E.; Park, S.; Lee, E. S.; Kang, Y. J et al. Oncologic safety of gonadotropin-releasing hormone agonist for ovarian function protection during breast cancer chemotherapy Clinical Breast Cancer. 2018; 18(5): e1165-e1172.
39. Blumenfeld, Z.How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embrya,
25. Okutsu-Horage, Y.; Iwahata, H.; Suzuki-Takahashi, Y.; Sugishita, Y.; Takae, S.; Suzuki, N. Clinical outcome of embryo cryopreservation in Japanese breast cancer patients: pregnancy rates after transfer of thawed embryos Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2022; 39(8): 1769-77.
26. Kris, M. G.; Hesketh, P. J.; Somerfield, M. R.; Feyer, P.; Clark-Snow, R.; Koeller, J. M.; et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006 Journal of clinical oncology. 2006; 24(18): 2932-47.
27. Massarotti, C.; Scaruffi, P.; Lambertini, M.; Remorgida, V.; Del Mastro, L.; Anserini, P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: a critical review of the literature Cancer treatment reviews. 2017; 57: 50-7.
28. Cobo, A.; García-Velasco, J. A.; Coello, A.; Domingo, J.; Pellicer, A.; Remohí, J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation Fertility and sterility. 2016; 105(3): 755-764. e758.
29. Cobo, A.; García-Velasco, J.; Domingo, J.; Pellicer, A.; Remohí, J. Elective and onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes Human reproduction. 2018; 33(12): 2222-31.
30. Lambertini, M.; Peccatori, F. A.; Demeestere, I.; Amant, F.; Wyns, C.; Stukenborg, J.-B.; et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines Annals of oncology. 2020; 31(12): 1664-78.
31. Cheng, J.; Ruan, X.; Du, J.; Jin, F.; Li, Y.; Liu, X.; et al. Ovarian tissue cryopreservation in a patient with breast cancer during pregnancy: a case report Journal of Ovarian Research. 2021; 14(1): 1-7.
32. Anderson, R. A.; Amant, F.; Braat, D.; D'Angelo, A.; Chuva de Sousa Lopes, S. M.; Demeestere, I.; et al. ESHRE guideline: female fertility preservation Hum Reprod

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

46. Lambertini, M.; Blondeaux, E.; Bruzzone, M.; Perachino, M.; Anderson, R. A.; de Azambuja, E.; et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis Journal of Clinical Oncology. 2021; 39(29): 3293-305.
47. Souchon, R.Pregnancy following breast cancer: results of a systematic review and meta-analysis Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft...[et al]. 2022; 198(8): 761-3.
48. Kranick, J. A.; Schaefer, C.; Rowell, S.; Desai, M.; Petrek, J. A.; Hiatt, R. A.; et al. Is pregnancy after breast cancer safe? The breast journal. 2010; 16(4): 404-11.
49. Ives, A.; Saunders, C.; Bulsara, M.; Semmens, J.Pregnancy after breast cancer: population based study Bmj. 2007; 334(7586): 194-6.
50. Azim Jr, H. A.; Kroman, N.; Paesmans, M.; Gelber, S.; Rotmensz, N.; Ameye, L.; et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study Journal of clinical oncology. 2013; 31(1): 73-9.
51. Santoro, L.; Pavlidis, N.; Gelber, S.; Kroman, N.; Azim, H. A.; Peccatori, F. A. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. 2011;47(1): 74-83.
52. Pagani, O.; Partridge, A.; Korde, L.; Badve, S.; Bartlett, J.; Albain, K.; et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am Breast cancer research and treatment. 2011; 129: 309-17.
53. von Schoultz, E.; Johansson, H.; Wilking, N.; Rutqvist, L.-E. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis Journal of clinical oncology. 1995; 13(2): 430-4.
54. Upponi, S.; Ahmad, F.; Whitaker, I.; Purushotham, A.Pregnancy after breast cancer European Journal of Cancer. 2003; 39(6): 736-41.
55. Helewa, M.; Levesque, P.; Provencher, D.; Lea, R. H.; Rosolowich, V.; Shapiro, H. M. oocytes, or ovaries The oncologist. 2007; 12(9): 1044-54.
40. Lambertini, M.; Richard, F.; Nguyen, B.; Viglietti, G.; Villarreal-Garza, C. Ovarian function and fertility preservation in breast cancer: should gonadotropin-releasing hormone agonist be administered to all premenopausal patients receiving chemotherapy? Clinical Medicine Insights: Reproductive Health. 2019; 13: 1179558119828393.
41. Del Mastro, L.; Ceppi, M.; Poggio, F.; Bighin, C.; Peccatori, F.; Demeestere, I et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials Cancer treatment reviews. 2014; 40(5): 675-83.
42. Lambertini, M.; Ceppi, M.; Poggio, F.; Peccatori, F. A.; Azim Jr, H.; Ugolini, D et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies Annals of Oncology. 2015; 26 (12): 2408-19.
43. Munhoz, R. R.; Pereira, A. A.; Sasse, A. D.; Hoff, P. M.; Traina, T. A.; Hudis, C. A.; et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis JAMA oncology. 2016; 2(1): 65-73.
44. Khalili, M.A.; Shahedi, A.; Ashourzadeh, S.; Nottola, S.A.; Macchiarelli, G.; Palmerini, M.G. Vitrification of human immature oocytes before and after in vitro maturation: A review. J. Assist. Reprod. Genet. 2017; 34: 1413–26.
45. Wu, T.; Gao, Y.Y.; Su, J.; Tang, X.N.; Chen, Q.; Ma, L.W.; et al. Three-dimensional bioprinting of artificial ovaries by an extrusion-based method using gelatin-methacryloyl bioink. Climacteric. 2022; 25: 170–8.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC. 2002; 24(2): 164-80.

56. De Pedro, M.; Otero, B.; Martín, B. Fertility preservation and breast cancer: a review ecancermedicalscience. 2015; 9: 503-10.
57. Elliott, P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines Semin Oncol. 2006; 33: 2-7.
58. Dalberg, K.; Eriksson, J.; Holmberg, L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden PLoS medicine. 2006; 3(9): e336.
59. Leproux, C.; Seegers, V.; Patsouris, A.; Sauterey, B. Success and risks of pregnancy after breast cancer Breast Cancer Research and Treatment. 2021; 188: 593-600.
60. Gerstl, B.; Sullivan, E.; Ives, A.; Saunders, C.; Wand, H.; Anazodo, A. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis Clinical breast cancer. 2018; 18 (1): e79-e88.
61. Dow, K. H.; Kuhn, D. Fertility options in young breast cancer survivors: a review of the literature. In Oncology nursing forum. 2004; 31(3):E46-53.
62. van Dalen, E. C.; van der Pal, H. J.; van den Bos, C.; Kok, W. E.; Caron, H. N.; Kremer, L. C. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines European Journal of Cancer. 2006; 42(15): 2549-53.
63. Seynaeve, C.; Verhoog, L.; van de Bosch, L.; Van Geel, A.; Menke-Pluymers, M.; Meijers-Heijboer, E.; et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy European Journal of Cancer. 2004; 40(8): 1150-8.
64. Kotsopoulos, J.BRCA mutations and breast cancer prevention Cancers. 2018; 10(12): 524-39.
65. Haffty, B. G.; Harrold, E.; Khan, A. J.; Pathare, P.; Smith, T. E.; Turner, B. C.; et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status The Lancet. 2002; 359(9316): 1471-7.
66. Varol, U.; Kucukzeybek, Y.; Alacacioglu, A.; Somali, I.; Altun, Z.; Aktas, S et al. Brca genes: brca 1 and brca 2 apoptosis. 2018; 13(19): 862-6.
67. Metcalfe, K.; Lynch, H. T.; Ghadirian, P.; Tung, N.; Olivotto, I.; Warner, E.; et al..Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers Journal of Clinical Oncology. 2004; 22(12): 2328-35.
68. King, M.-C.; Marks, J. H.; Mandell, J. B.Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 Science. 2003; 302(5645): 643-6.
69. Casaubon, J. T.; Kashyap, S.; Regan, J. P. BRCA1 and BRCA2 Mutations. In StatPearls, 2024.
70. Antoniou, A.; Pharoah, P. D.; Narod, S.; Risch, H. A.; Eyfjord, J. E.; Hopper, J. L.; et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies The American Journal of Human Genetics. 2003; 72(5): 1117-30.
71. Ford, D.; Easton, D. F.; Bishop, D. T.; Narod, S. A.; Goldgar, D. E. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium Lancet. 1994; 343(8899): 692-5.
72. Engel, C.; Fischer, C.; Zachariae, S.; Bucksch, K.; Rhiem, K.; Giesecke, J.; et al. Breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers under prospective intensified surveillance International journal of cancer. 2020; 146(4): 999-1009.
73. Rebbeck, T. R.; Lynch, H. T.; Neuhausen, S. L.; Narod, S. A.; Van't Veer, L.; Garber, J. E.; et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations New England Journal of Medicine. 2002; 346(21): 1616-22.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

tissue The Lancet. 2004; 363(9412): 837-40.
82. Fortuny, D.; Balmana, J.; Grana, B.; Torres, A.; Cajal, T. R. y.; Darder, E.; et al. Opinion about reproductive decision making among individuals undergoing BRCA1/2 genetic testing in a multicentre Spanish cohort Human Reproduction. 2009; 24(4): 1000-6.
83. Ormondroyd, E.; Donnelly, L.; Moynihan, C.; Savona, C.; Bancroft, E.; Evans, D. G.; et al. Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis European Journal of Human Genetics. 2012; 20(1): 4-10.
84. Armuand, G. M.; Rodriguez-Wallberg, K. A.; Wettergren, L.; Ahlgren, J.; Enblad, G.; Höglund, M.; et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(17): 2147-53.
85. Berger, J. C.; Clericuzio, C. L. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure American Journal of Medical Genetics Part A. 2008; 146(16): 2141-4.
86. Lambertini, M.; Kroman, N.; Ameye, L.; Cordoba, O.; Pinto, A.; Benedetti, G.; et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018; 110(4): 426-9.
87. Lalami, I.; Labrosse, J.; Cedrin-Durnerin, I.; Comtet, M.; Vinolas, C.; Krief, F.; et al. Is letrozole during ovarian stimulation useful in breast cancer patients undergoing fertility preservation to reduce early luteal progesterone levels following GnRH-agonist trigger? Reproductive Biology and Endocrinology. 2022; 20(1): 1-8.
88. Sonigo, C.; Sermondade, N.; Calvo, J.; Benard, J.; Sifer, C.; Grynberg, M. Impact of letrozole supplementation during ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X. 2019; 4: 100049.
74. Kauff, N. D.; Domchek, S. M.; Friebel, T. M.; Robson, M. E.; Lee, J.; Garber, J. E.; et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1-and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study Journal of clinical oncology. 2008; 26(8): 1331-7.
75. Jernström, H.; Lerman, C.; Ghadirian, P.; Lynch, H. T.; Weber, B.; Garber, J.; et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 The Lancet. 1999; 354(9193): 1846-50.
76. Oktay, K.; Kim, J. Y.; Barad, D.; Babayev, S. N. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks Journal of Clinical Oncology. 2010; 28(2): 240-4.
77. Rzepka-Górska, I.; Tarnowski, B.; Chudecka-Głaz, A.; Górski, B.; Zielińska, D.; Tołoczko-Grabarek, A. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation Breast cancer research and treatment. 2006; 100:59-63.
78. Andrieu, N.; Goldgar, D. E.; Easton, D. F.; Rookus, M.; Brohet, R.; Antoniou, A. C.; et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS) Journal of the National Cancer Institute. 2006; 98(8): 535-44.
79. Antoniou, A. C.; Shenton, A.; Maher, E. R.; Watson, E.; Woodward, E.; Lalloo, F.; et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers Breast Cancer Research. 2006; 8: 1-6.
80. Oktay, K.; Economos, K.; Kan, M.; Rucinski, J.; Veeck, L.; Rosenwaks, Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm Jama 2001. 286(12): 1490-3.
81. Oktay, K.; Buyuk, E.; Veeck, L.; Zaninovic, N.; Xu, K.; Takeuchi, T.; et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(16): 2630-5.

97. Lambertini, M.; Fontanella, C. How reliable are the available safety data on hormonal stimulation for fertility preservation in young women with newly diagnosed early breast cancer? Breast cancer research and treatment. 2018; 168(3): 773-4.
98. Karalexi, M.A.; Kontogeorgi, A.; Papaioannou, G.; Neofytou, S.; Messaropoulos, P.; Moschovi, M.; et al. Fertility status in childhood cancer survivors of hematological malignancies: A systematic review. Hormones. 2023; 22: 211–21.
99. Blondeaux, E.; Massarotti, C.; Fontana, V.; Poggio, F.; Arecco, L.; Fregatti, P., et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) Study Investigating the Need for Ovarian Function and/or Fertility Preservation Strategies in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. Front. Oncol. 2021; 11: 690320.
100. Blumenfeld, Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and Explanation of Controversy. Clin. Med. Insights Reprod. Health. 2019; 13:1179558119870163.
101. Balkenende, E.M.E.; Dahhan, T.; Beerendonk, C.C.M.; Fleischer, K.; Stoop, D.; Bos, A.M.E.; et al. Fertility preservation for women with breast cancer: A multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. Hum. Reprod. 2022; 37: 1786–94
102. Azim, H.A., Jr.; Peccatori, F.A.; de Azambuja, E.; Piccart, M.J. Motherhood after breast cancer: Searching for la dolce vita. Expert Rev. Anticancer Ther. 2011; 11: 287–98.
103. Shalom-Paz, E.; Almog, B.; Shehata, F.; Huang, J.; Holzer, H.; Chian, R.-C.; et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or

89. Vizcaíno, M. A. C.; Corchado, A. R.; Cuadri, M. E. S. I.; Comadran, M. G.; Brassesco, M.; Carreras, R. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women Reproductive biomedicine online. 2012; 24(6): 606-10.
90. Domingo, J.; Guillén, V.; Ayllón, Y.; Martínez, M.; Muñoz, E.; Pellicer, A.; et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment Fertility and sterility. 2012; 97(4): 930-4.
91. Kim, J.; Turan, V.; Oktay, K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016; 101(4): 1364-71.
92. Oktay, K.; Hourvitz, A.; Sahin, G.; Oktem, O.; Safro, B.; Cil, A.; et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(10): 3885-90.
93. Revelli, A.; Porcu, E.; Levi Setti, P.; Delle Piane, L.; Merlo, D.; Anserini, P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? Gynecological Endocrinology. 2013; 29(11): 993-6.
94. Turan, V.; Bedoschi, G.; Moy, F.; Oktay, K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients Fertility and sterility. 2013; 100(6): 1681-5.
95. Oktay, K. An individualized approach to fertility preservation in women with cancer The Journal of Supportive Oncology. 2006; 4(4): 181-2.
96. Azim, A. A.; Costantini-Ferrando, M.; Oktay, K. Safety of fertility preservation by

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]

embryo vitrification. Reprod. Biomed. Online. 2010; 21: 566–71.

104. Malacarne, E.; Devesa, M.; Martinez, F.; Rodriguez, I.; Coroleu, B. COH outcomes in breast cancer patients for fertility preservation: A comparison with the expected response by age. J. Assist. Reprod. Genet. 2020; 37: 3069–76.

105. Laronda, M.M.; Rutz, A.L.; Xiao, S.; Whelan, K.A.; Duncan, F.E.; Roth, E.W.; et al. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. Nat. Commun. 2017; 8: 15261.

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-04-26]