

Rak dojke pri mladih ženskah in nosečnost

Marina Mencinger, Jasna But Hadžić

Povzetek

Rak dojke pri mladih bolnicah je redek pojav. Uspešno zdravljenje te bolezni omogoča večini mladih bolnic dolgo preživetje. Pomemben vidik kakovosti življenja je nedvomno ohranjanje plodnosti, posebno ob zavedanju, da je starost žensk ob prvem otroku vse višja. Mlade bolnice je zato treba že ob postavitvi diagnoze seznaniti z možnimi negativnimi vplivi zdravljenja na plodno sposobnost in jim ponuditi možnost svetovanja. Na ginekološko-onkološkem konziliju bolnicam ali paru med drugim predstavimo postopke za shranjevanje genetskega materiala pred pričetkom zdravljenja. V pričujočem prispevku predstavljamo in razpravljamo o novejših spoznanjih, ki povezujejo rak dojke ter nosečnost. Predstavljamo tudi zbrane podatke o nosečnostih pri zelo mladih bolnicah po zdravljenju raka dojke v Sloveniji.

Uvod

Rak dojke se redko pojavi pri mladih ženskah, a kljub temu velja, da je to najpogostejši malignom pri mladih ženskah starih od 20 do 34 let, ki mu tesno sledita melanom, rak materničnega vratu ter rak ščitnice. Ženske pred 35. letom starosti, ki zbolijo za rakom dojke, predstavljajo približno 1 do 2 % vseh žensk z rakom dojke. V Sloveniji letno zbolijo za rakom dojke pribl. 20 bolnic mlajših od 35 let (1). V našem prostoru se je delež raka dojke pri mladih ženskah pod 49 let v zadnjem obdobju (2005–2009) zmanjšal. Relativno preživetje mladih žensk z rakom dojke je v porastu, vendar je primerjalno gledano slabše kot pri ostalih starostnih skupinah, kar velja predvsem za nizke stadije bolezni (2). Kljub nizki incidenci raka dojke pri mladih ženskah pa se predvsem zaradi odlaganja materinstva povečuje število mladih žensk z rakom dojke, ki želijo svetovanje o vplivih zdravljenja na plodnost ter predstavitev možnosti ohranjanja plodnosti. Po podatkih Statističnega urada Republike Slovenije je bila leta 2012 povprečna starost matere ob rojstvu otroka v RS 30,5 leta. Od vseh žensk, ki so rodile v letu 2012, jih je bilo več kot polovica (54 %) starih 30 ali več let, pred 30 leti (1982) pa 17 %. Trend v smeri odlaganja materinstva se nadaljuje.

Čeprav ima pribl. polovica mlajših bolnic želje po nadaljnjih nosečnostih, pa jih od teh zanosi le 4 do 7 % (3). Bolnice navajajo mešane občutke pred odločitvijo o nosečnosti po zdravljenju raka. Prisoten je strah pred ponovitvijo rakave bolezni, na katero bi lahko vplivala morebitna nosečnost (4). Zdravljenje raka pri mladih v večini prinaša dolgo preživetje zaradi uspešnega zdravljenja te bolezni in vseh nivojih (5). Plodnost predstavlja morda najpomembnejši vidik kakovosti življenja po zdravljenju raka. Pomembno je, da vprašanje plodnosti naslovimo že ob prvem pogovoru z bolnico, ki se sooča z diagnozo rak na dojki. Pravočasna napotitev na

ginekološko-onkološki konzilij, ki se praviloma skliče v roku 24 ur, omogoča bolnicam strokovno svetovanje na to temo in predstavitev načinov shranjevanja genetskega materiala za načrtovanje nosečnosti po zaključenem zdravljenju raka. V letu 2012 so bila izdana priporočila za obravnavo mladih (pod 40 let) bolnic z rakom dojke s strani »The European Society of Breast Cancer Specialists - EUSOMA«, v katerih obravnavajo nosečnost med in po zdravljenju raka ter ohranjanje plodnosti (6). Posodobljena podrobna priporočila za ohranjanje plodnosti pri bolnikih po zdravljenju raka pa so zbrana v ASCO 2013 (7)¹.

Dejavniki tveganja pri mladih ženskah

Pri mladih imajo pomembno vlogo pri nastanku raka bolj ali manj poznani genetski dejavniki, ki so vpleteni v družinsko pojavljanje bolezni. Pri tem znane mutacije v genih BRCA1 in BRCA2 predstavljajo le manjši delež znanih genetskih dejavnikov, vpletenih v dedni rak dojke. Rak dojke se pojavlja tudi v sklopu redkih sindromov, kot sta LiFrameni in Cowden, za katere so značilne mutacije v genu p53 oz. PTEN pri slednjem. Bolniki s sindromom Li Frameni imajo povečano tveganje za nastanek različnih vrst raka, kot so rak dojke, možganski tumorji, akutna levkemija, sarkomi in karcinom nadledvičnice. Sindrom Cowden pa označuje povečano tveganje za rak dojke, folikularni karcinom ščitnice in endometrijski karcinom. Več kot polovica dejavnikov, ki vplivajo na družinsko pojavljanje raka dojke, ni poznanih. Znan zunanji dejavnik tveganja za nastanek raka dojke je ionizirajoče sevanje, ki ga lahko prejmejo bolniki pri zdravljenju Hodgkinovega limfoma. Izsledki populacijskih raziskav povezujejo debelost z večjim tveganjem za razvoj raka dojke pri postmenopavzalnih ženskah, obratno pa naj bi veljalo za premenopavzalne ženske, pri katerih je debelost morda zaščitni dejavnik (8). V nasprotju s slednjim obstajata dve večji raziskavi, v kateri so bile vključene ženske z večjim tveganjem za razvoj raka pri premenopavzalnih ženskah z višjim BMI, kjer so odkrili povečano tveganje za raka v primerjavi z ženskami z normalno telesno težo (9). Na podlagi epidemioloških raziskav je obdobje po nosečnosti povezano z večjim tveganjem za nastanek raka, na dolgi rok pa nosečnost in dojenje nudita zaščitno vlogo pri nastanku raka. Kako dolgo je časovno obdobje povečanega tveganja po nosečnosti, ni povsem jasno. Omenja se obdobje prvega leta pa vse do 10 let po porodu.

Biološke značilnosti tumorjev dojke pri mladih

Izsledki številnih raziskav kažejo, da je pri mladih razmerje bioloških vrst rakov dojke drugačno kot pri starejših ženskah. Pri mladih se pogosteje pojavljajo hormonsko neodvisni, trojno negativni, HER2 pozitivni tumorji in tumorji visokega gradusa (10-12).

Znano je tudi, da je delež primarno metastatskih rakov dojke večji pri mladih. Prognoza raka dojke pri mladih ženskah je v splošnem slabša zaradi večje prevalence tumorjev z agresivnimi biološkimi markerji. Starost pa se je v številnih raziskavah izkazala za neodvisni dejavnik tveganja za preživetje, kar kaže na posebne molekularne značilnosti tumorjev oz. mikrookolja pri mladih. Natančnejša molekularna označitev tumorjev oz. mikrookolja pri mladih ima prednostno vlogo pri nadaljnjih raziskavah.

Vpliv zdravljenja raka na plodno sposobnost

Kemoterapija je glede na vse ostale oblike zdravljenja raka dojke tista, ki pusti največ posledic na plodni sposobnosti ženske z rakom dojke. Toksičnost je odvisna od vrste in odmerka citostatika, ki ga bolnica prejme. Prav vsi citostatiki pri večini bolnic povzročijo prehodno akutno odpoved jajčnikov, ki se odrazi v prehodni amenoreji. Pri večini mladih bolnic se v času enega leta po končanem zdravljenju s citostatiki menstrualne krvavitve povrnejo, pri starejših bolnicah nad 40 let pa bistveno redkeje. Kar 50 do 90 % bolnic, starejših od 40 let, utrpi prezgodnjo takojšno menopavzo. Kolikšen delež mlajših bolnic doživi prezgodnjo menopavzo več let po zdravljenju je malo poznano. Iz manjših raziskav je ta delež ocenjen na 10 %. Citostatiki, predvsem alkilirajoči, kot npr. ciklofosamid, neposredno okvarijo primordiale jajčne folikle in s tem okrnijo ovarijsko rezervo, ki se sicer naravno zmanjšuje z leti, izrazito pa upade po 35. letu starosti. Zmanjšana ovarijska rezerva pomeni slabšo plodno sposobnost in običajno prezgodnjo odpoved jajčnikov, kar se klinično izrazi kot prezgodnja menopavza (ta se pojavi pred 40. letom starosti). Prezgodnja menopavza poslabša kakovost življenja. Ženske s prezgodnjo odpovedjo jajčnikov tožijo zaradi kronične utrujenosti, nespečnosti, vročinskih oblivov, porasta telesne teže, psihičnih težav, kot sta depresija in anksioznost, ter motenj pri spolnosti (13). V večji meri so tudi ogrožene za osteoporozo ter srčnožilnimi boleznimi (14, 15). Amenoreja torej pomeni prehodno ali trajno izgubo plodnosti, kar pa ne velja v obratnem pomenu. Plodna sposobnost pri ženski, ki ima redne menstrualne krvavitve, je namreč lahko izrazito zmanjšana. Menstrualne krvavitve so slab približek merila plodnosti, čeprav se jih v raziskavah široko poslužujejo. Kakovostnejši napovednik ovarijske rezerve pred in po zdravljenju raka dojke je Anti-Müllerjev hormon, ki se izloča iz malih jajčnih foliklov, ki predstavljajo ovarijsko rezervo.

Dodatek taksanov, antraciklinov in transtuzumaba ne poveča tveganja za prezgodnjo menopavzo, čeprav je podatkov na to temo malo (16).

Tamoksifen zmanjša verjetnost povrnitve menstrualnih ciklov, natančnejša povezava tamoksifena in funkcijske rezerve jajčnika pa je slabo poznana. Amenoreja pri premenopavzalnih ženskah, ki prejema tamoksifen, ne določa menopavzalnega statusa (17). Tamoksifen ne ščiti pred nenačrtovano nosečnostjo, s čimer moramo bolnice seznaniti ob uvedbi dopolnilnega zdravljenja s tem zdravilom.

Obsevanje dojke in področnih bezgavk (aksilarne regije) ne vpliva na plodno sposobnost pri bolnicah.

Ohranjanje plodne sposobnosti

Preiskovali so vlogo agonistov gonadotropin sproščajočega hormona pri zaščiti funkcije jajčnikov. Ti hormoni po začetni stimulaciji inhibirajo receptorje na hipofizi ter zavrejo sekrecijo luteotropnega in folikle-stimulirajočega hormona, kar posledično vodi do zavore spermatogeneze in folikulo-geneze. Znanstveniki so postavili hipotezo, pri kateri naj bi »speče stanje spolnih žlez« varovalo pred toksičnimi učinki citostatikov.

V meta-analizi šest randomiziranih kontroliranih raziskav, v katere je bilo vključenih 340 bolnikov, so potrdili večji delež žensk, pri katerih se je vzpostavil menstrualni cikel, vendar več zanositev pri tej skupini niso uspeli dokazati (18). Do podobnih zaključkov so prišli v raziskavi PROMISE, ki je vključila 281 premenopavzalnih bolnic, ki so bile randomizirane v dve roki, in sicer skupina, ki je prejela KT in skupina, ki je ob kemoterapiji prejela triptorelin (19). Vendar pa učinkovitosti triptorelina ali goserelelina pri zaščiti ovarijskega delovanja niso uspeli dokazati v ostalih prospektivnih raziskavah (20) (21). Vloga agonistov gonadotropin sproščajočega hormona pri zaščiti delovanja jajčnikov ostaja torej nejasna in se rutinsko ne priporoča.

Varnost stimulacije jajčnih celic

Postopek, ki omogoča zanositev po zdravljenju raka, je odvzem in shranjevanje lastnih spolnih celic ali embrijev pred pričetkom zdravljenja s kemoterapijo. Gre za uveljavljene postopke, ki se široko uporabljajo pri obravnavi neplodnih parov z željo po zanositvi. Omenjena tema je v domeni ginekologov, zato je v tem članku podrobneje ne bomo opisovali. Na ginekološko-onkološkem konziliju bolnici oz. paru predstavimo različne možnosti shranjevanja genetskega materiala. Razpravljamo o tveganju za ponovitev osnovne bolezni in o varnosti postopka za stimulacijo jajčnikov. Upoštevajo se morebitni etični zadržki bolnice oz. para. Za pridobitev večjega števila jajčnih celic se stimulira zorenje jajčnih celic v jajčnikih. Pri bolnicah z rakom se uporabljajo protokoli, ki so neodvisni od menstrualnega cikla, saj je treba stimulacijo izvesti v obdobju med kirurško odstranitvijo tumorja in pričetkom dopolnilnega zdravljenja s kemoterapijo, kar je običajno osem tednov. Protokol zajema uporabo aromataznega inhibitorja, ki prek zavore encima aromataze prepreči pretvorbo androgenov v estrogen. Estrogeni bi namreč potencialno lahko spodbudili rast hormonsko odvisnih tumorskih celic. Varnost stimulacije jajčnih celic z uporabo aromataznih inhibitorjev so preučevali na 79 bolnicah, v kratkem obdobju dveh let (22). Ugotovili so, da v tem obdobju ni bilo razlik v preživetju brez ponovitve bolezni med skupino bolnic po zdravljenju raka dojke, ki je prejela zdravila za stimulacijo zorenja jajčnih celic skupaj z aromataznim inhibitorjem ter kontrolno skupino, pri katerih stimulacija ni bila izvedena. Daljše spremljanje teh bolnic, glede na znano literaturo, ni bilo opravljeno.

Stimulacija jajčnih celic pri bolnicah z znano okvaro BRCA1 je manj uspešna zaradi primarno znižane ovarijske rezerve (23).

Tveganje za ponovitev raka ob zanositvi

Ali zanositev po zdravljenju raka poveča tveganje za ponovitev bolezni? Odgovor na to vprašanje seveda ne bo nikoli podkrepjen z najvišjimi dokaznimi merili, nedvomno pa so

dokazi, ki jih imamo na voljo, ohrabrujoči. Napravljena je bila obsežna meta-analiza 14 retrospektivnih raziskav, z vključenimi skupno 1.244 bolnicami, ki so zanosile po zdravljenju raka. Rezultati te analize so pokazali, da ni razlik v celokupnem preživetju med bolnicami, ki so zanosile po zdravljenju raka in kontrolnimi bolnicami. Celo več, celokupno preživetje je bilo statistično značilno daljše pri bolnicah, ki so zanosile. Kasnejša analiza pa je navidezno zaščitni učinek nosečnosti ovrgla, saj je ta izgubil ob upoštevanju, da so bile vse kontrolne bolnice brez bolezni ob vključitvi v raziskavo (24). Slabost te meta-analize je bila v tem, da pri večini bolnic ni bil znan niti hormonski niti HER2 status tumorjev. V nadaljevanju so želeli isti raziskovalci proučiti učinek nosečnosti pri bolnicah po zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojke. V multicentrično retrospektivno raziskavo je bilo vključenih 194 bolnic, ki so zanosile po zdravljenju hormonsko odvisnega raka. Izsledki te raziskave so ovrgli pričakovani zaščitni učinek nosečnosti na ponovitev rakave bolezni. Poudariti pa je treba, da tudi ta raziskava ni pokazala pomembnih razlik v času do ponovitve bolezni ali celokupnem preživetju med bolnicami, ki so zanosile in kontrolami (25). Na podlagi zdajšnjih dokazov je torej neupravičeno odrediti nosečnost bolnicam, ki želijo zanositi po zdravljenju raka dojke, bodisi hormonsko odvisnega bodisi neodvisnega.

Optimalni čas za zanositev po zdravljenju raka dojke

Na voljo je malo dokaznega gradiva, na katerega se lahko opremo pri podajanju priporočil o optimalnem času za načrtovanje nosečnosti. V splošnem se priporoča počakati vsaj dve leti po zaključenem zdravljenju raka dojke, saj je večji ponovitev bolezni prav v tem obdobju. Priporočljivo je narediti zamejitvene preiskave pred načrtovano nosečnostjo. Svetuje se zaključiti s hormonskim zdravljenjem, ki pa je dolgotrajno in lahko po novejših smernicah traja tudi do 10 let. V svetu poteka raziskava pod okriljem »Breast International Group and North American Breast Cancer Group (BIG - NABCC)«, ki namerava preučiti varnost prekinitve hormonskega zdravljenja pri bolnicah s hormonsko odvisnim rakom zaradi načrtovane nosečnosti. Rezultate pa lahko pričakujemo šele čez nekaj let. Bolnice moramo opozoriti na teratogenost tarčnega zdravila transtuzumaba in potencialno tudi tamoksifena. Po zaključenem sistemskem zdravljenju s kemoterapijo in hormonskim zdravljenjem je priporočljivo počakati vsaj leto dni oz. šest mesecev pri slednjem, saj sicer obstaja večje tveganje za genetske okvare pri plodu (26).

Vpliv zdravljenja raka na izid nosečnosti in genetske bolezni pri plodu

V obsežni raziskavi so proučevali izid nosečnosti pri preživelih po zdravljenju raka in ugotovili, da je nosečnost pri ženskah, ki so bile zdravljenje za rakom dojke, bolj tvegana. Tveganje za spontani splav je nekoliko večje.

Zdravljenje z doxorubicinom pa poveča tveganje za nizko porodno težo.

Po drugi strani pa ni večjega tveganja za genetske bolezni pri plodu, spočetem po zdravljenju (26).

Rak dojke med nosečnostjo

Ali nosečnost poslabša prognozo raka na dojkah? Znano je, da je rak dojke, povezan z nosečnostjo, odkrit v poznih stadijih,

deloma tudi zaradi zakasnele diagnostike. Izsledki po večini manjših raziskav, ki so zajele ženske s pojavom raka na dojki, tako v času med nosečnostjo kot leto dni po nosečnosti, so bili različni. V obsežni meta-analizi, katere slabost je bila v tem, da je zajela tudi ženske z odkritim rakom dojke v času po nosečnosti, je nosečnost, predvsem pa čas po nosečnosti, bil slab napovedni dejavnik (11). V nedavni obsežnejši retrospektivni, multicentrični, kohortni raziskavi, v katero je bilo vključenih 311 nosečih žensk z rakom dojke, odkritim v nosečnosti, ter 865 kontrol, so ugotovili, da ni statistično pomembnih razlik med nosečnicami in kontrolno skupino v času do ponovitve bolezni ter celokupnem preživetju. Obdobje po nosečnosti je morda večji negativni napovedni dejavnik za ponovitev bolezni, čeprav pravih dokazov na večjem številu bolnic manjka (28). Torej prekinitev nosečnosti ob raku dojke iz razloga zmanjšanja tveganja ni podprta z dokazi in se odsvetuje. V observacijski raziskavi, v kateri je bilo zajetih 413 nosečnic z rakom dojke, so ugotovili, da je prezgodnji porod in nezdravljenje s citostatiki povezano z zapleti pri plodu, zato je pomembno, da ženske donosijo do načrtovanega termina poroda. Zdravljenje s citostatiki med drugim in tretjim semestrom je glede na zdajšnje znanje varno tako za plod kot nosečnico. Pri bolnicah, ki so prejele KT po porodu, odložitve zdravljenja s KT ni pomembno vplivala na čas do ponovitve bolezni in celokupno preživetje (29).

Dojenje po zdravljenju raka dojke

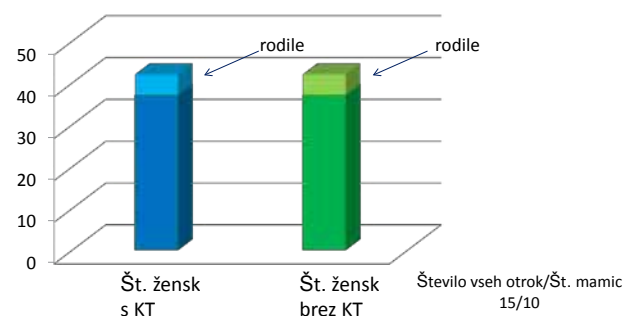
Dojenje prinaša koristi tako porodnicam kot novorojenim otrokom. Če je bila odstranjena dojka zaradi raka v celoti, je možno dojenje na drugi zdravi dojki.

Če je bila opravljena konzervirajoča operacija dojke, žensk ne smemo odvrti od dojenja iz obeh dojk, saj nimamo nobenih dokazov, ki bi govorili proti temu (30). Vendar pa le tretjina žensk uspe dlje časa dojiti tudi iz dojke, iz katere je bil operativno odstranjen tumor.

Nosečnosti po zdravljenju raka dojke pri zelo mladih ženskah v Sloveniji

V obdobju od 1962 do 2009 je bilo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravljenih skupno 214 mladih bolnic, ki so bile ob postavitvi diagnoze stare od 16 do 30 let. Od teh je 84 žensk z zgodnjim rakom dojke izpolnilo vprašalnik, ki je

Slika 1. Število žensk v Sloveniji (16 do 30 let), ki so po zdravljenju raka dojke rodile



Od skupno 214 je 84 žensk z zgodnjim rakom dojke (starost 30 in manj ob diagnozi) (med leti 1962 in 2009) sodelovalo v raziskavi pozne posledice raka.

KT-kemoterapija

vkjučeval podatke o kasnejših zanositvah. Polovica oz. 42 mladih bolnic od skupno 84 je bilo zdravljenih s kemoterapijo v okviru dopolnilnega zdravljenja. Največ oz. 28 bolnic je prejelo KT po shemi CMF, ki je vključevala ciklofosfamid, metotrexat in 5-fluorouracil, 11 bolnic je prejelo sheme z antraciklini, le dve bolnici sta prejeli shemo s taksani in le ena bolnica kombinacijo CMF ter antraciklinov. Po zaključenem zdravljenju je zanosilo pet bolnic v skupini, ki je prejela dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo ter pet bolnic v skupini, ki kemoterapije ni prejela (slika1). Skupno je bilo rojenih 15 otrok desetim mamicam.

Delež bolnic, ki so zanosile po zdravljenju raka dojke, je bil ne glede na vrsto dopolnilnega zdravljenja enak v obeh skupinah. Čeprav nismo pridobili podatke o tem, koliko žensk je poskušalo zanositi v posamezni skupini, se zdi, da ima pomembno vlogo pri odločitvi za nosečnost psihološki dejavnik, poleg dejstva, da je plodna sposobnost bolnic lahko slabša, če so bile zdravljene s kemoterapijo. Bolnice lahko z dokazi, ki jih imamo na voljo sedaj, razbremenimo. Ohranjanje plodnosti kot zanositev po zdravljenju raka je na podlagi dosedanjih podatkov varna.

Literatura:

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (22. 11. 2013).
2. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS one*. 2009; 4 (11): e7695.
3. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars ML, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 2012; 118 (18): 4579-88.
4. Goncalves V, Sehic I, Quinn G. Childbearing attitudes and decisions of young breast cancer survivors: a systematic review. *Human reproduction update*. 2013.
5. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013; 24 (10): 2657-71.
6. 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 (Oxford, England: 1990)*. 2012; 48 (18): 3355-77.
7. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31(19): 2500-10.
8. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott RJ, Bates T. Does obesity compromise survival in women with breast cancer? *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2004; 13 (2): 93-6.
9. Anderson GL, Neuhauser ML. Obesity and the risk for premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2012; 5 (4): 515-21.
10. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kerekoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012; 131 (3): 1061-6.
11. Azim HA, Jr., Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012; 18 (5): 1341-51.
12. Paluch-Shimon S, Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Papa MZ, et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst Israeli women. *American journal of clinical oncology*. 2011; 34 (3): 219-22.
13. Rosenberg SM, Partridge AH. Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions. *Journal of thoracic disease*. 2013; 5 (Suppl 1): S55-61.
14. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19 (14): 3306-11.
15. Archer DF. Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2009; 12 Suppl 1: 26-31.
16. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 2010; 116 (4): 791-8.
17. Berliere M, Duhoux FP, Dalenc F, Baurain JF, Dellevigne L, Galant C, et al. Tamoxifen and ovarian function. *PLoS one*. 2013; 8 (6): e66616.
18. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2011; 95 (3): 906-14.e1-4.
19. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2011; 306 (3): 269-76.
20. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30 (5): 533-8.
21. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29 (17): 2334-41.
22. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26 (16): 2630-5.
23. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28 (2): 240-4.
24. Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011; 47 (1): 74-83.

25. Azim HA, Jr., 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31 (1): 73-9.
26. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27 (16): 2677-85.
27. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012; 73 (3): 191-6.
28. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31 (20): 2532-9.
29. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *The lancet oncology*. 2012; 13 (9): 887-96.
30. Azim HA, Jr., Belletini G, Liptrott SJ, Armeni ME, Dell'Acqua V, Torti F, et al. Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behaviour and effect on breast cancer outcome. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2010; 19 (6): 527-31.

