

# РАК НА ГЪРДАТА И БРЕМЕННОСТ

## Съвременни препоръки

**Актуалната тенденция за отлагане на първа бременност при жените<sup>[1]</sup>**, наблюдавана през последните десетилетия, и нарастващата честота от онкологични заболявания с напредване на възрастта, доведоха до увеличено диагностициране на неоплазми сред тази група пациентки. Приблизително всяка 1 от 1000 бременности се съпровожда с диагностициране на онкологично заболяване<sup>[2,3]</sup>. Това налага необходимостта от мислене в насока навременна диагностика, познаване на рисковете от едно забавяне или провеждане на противотуморна терапия (като яйчникова супресия, нарушения във фертилитета), правилно проследяване и увеличен риск от онкологичен рецидив при нарушаване на международните стандарти за противотуморно комплексно поведение.

Сред пациентите в репродуктивна възраст ракът на гърдата е най-често поставяната диагноза<sup>[2]</sup>. Жените с предшестваща диагноза за рак на гърдата представляват и най-голямата група на оцелели и бъдещи родители<sup>[4]</sup>. С разработването на по-високоэффективни противотуморни лечебни подходи се увеличи и популацията от преборили тази диагноза, а осигуряването на нормален живот след успешно завършване на лечебния алгоритъм трябва да е приоритет в съвременното лечение на раковите заболявания<sup>[5]</sup>. При пациентите в репродуктивна възраст това включва и възможността за осъществяване на техните семейни планове, стимулирано и от настоящите международни препоръки<sup>[6]</sup>.



г-р Елиз Тазимова

Отделение по  
медицинска  
онкология, Аджигбадем  
Сити Клиник  
УМБАЛ Токуга

При всяка 1 от 1000 бременности се поставя диагноза рак. Най-често диагностицирани са рак на гърда, меланом, карцином на маточна шийка, следвани от онкохематологичните заболявания<sup>[7,8]</sup>. От изключителна важност е проследяващият гинеколог и личен лекар да не отлагат насочването за диагностика и при най-малки съмнения за злокачествен процес. Именно неглижирането на симптоматиката от страна на пациента или проследяващия лекар са причина в немалко случаи за диагностика на злокачествени заболявания в авансирал стадий в хода на една бременност.

Бременността не е причина за промя-

на в хистологичните характеристики и прогнозата при пациентките и те са съизмерими спрямо общата популация, диагностицирани със същото онкологично заболяване<sup>[7]</sup>.

Цялостният план за противотуморно поведение трябва да бъде изграден от страна на мултидисциплинарен екип, включващ освен високкоквалифициран онкологичен екип и гинеколог и неонатолог, и да се провежда в център с опит. Важно условие е във взимането на решенията тясно да са включени пациентката и нейният партньор и всеки един подход и съответни рискове да бъдат подробно разисквани с тях и осъществени след изричното им съгласие.

Във всички случаи, в които пациент се лекува от тумор по време на бременност, проследяването трябва да се осъществява във високорисково акушерско отделение, където да се извършва подходящ контрол. До решение за прекратяване на бременността може да се стигне следствие на акушерски индикации или показания, налагани от диагностицираното онкологично заболяване. В хода на бременността трябва да се извършва изчерпателно акушерско наблюдение с ежемесечни прегледи и ултразвук, а при необходимост и по-често.

При поставяне на диагноза рак на гърда в хода на една бременност,

### Ключови думи:

рак на гърда,  
бременност,  
фертилитет,  
семеино планиране

трябва да се следват международните препоръки с цел опазване здравето на плода и майката.

Оперативна интервенция може да се осъществи на всеки един етап от бременността, като по-висок риск от усложнения е регистриран при операции в рамките на първи триместър, свързано в по-голяма степен с усложнения от приложнатата анестезия. При липса на риск за бременната се препоръчва да се изчака до навлизане във втори триместър. Изборът за осъществяване на мастектомия или квадрантектomia трябва да се ръководи от общите препоръки за оперативно лечение при рак на гърдата<sup>[9]</sup>, а провеждането на реконструкция и лъчетерапия (при налични индикации за такава) трябва да се осъществят след рогдоразрешението<sup>[10]</sup>.

Риск от детски рак, вътрематочно изоставане на растежа, психично изоставане или дори смърт на плода могат да бъдат усложнения след проведена лъчетерапия в хода на бременността. Критичните фактори са феталната доза, радиационното поле и гестационната възраст<sup>[11]</sup>. Рискът нараства при радиационни дози >100-200 mGy<sup>[11]</sup>. Тази доза обикновено не се достигна с лечебна лъчетерапия по време на бременност, при условие че туморите са разположени достатъчно далеч от матката и се провеждат с адекватно екраниране. Независимо от това може да се причини загуба на плода или стерилитет и при по-ниски дози и следователно лъчелечението трябва да се отложи за следродилния период, освен при спешна клинична необходимост и при условие че облъчваното поле е достатъчно отдалечено от матката (като тумори и метастази в

областта на главата и шията).

При диагностицирано онкологично заболяване в хода на бременност е противопоказно приложението на химиотерапия в рамките на първия триместър поради риск от врождени малформации, увеличаващ се с до 20%<sup>[3,12]</sup>, докато в рамките на втори и трети триместър малформации се наблюдават в около 3% от случаите, което е съизмеримо с риска в общата популация<sup>[3]</sup>. Възможно е провеждането на противотуморно лекарствено лечение от втория триместър, като е доказано, че този подход е относително безопасен за плода и майката<sup>[13,14]</sup>. По време на първи триместър приложението на противотуморно лекарствено лечение е абсолютна контраиндикация и изисква или прекратяване на бременността, или изчаквателно поведение, докато се навлезе във втори триместър.

Като цяло плодът е жизнеспособен от 24<sup>ма</sup> гестационна седмица или когато тежи повече от 500 грама. От тази седмица, ако е необходима екстракция на плода, може предварително да се приложи интрамускулно лечение с кортикостероиди, за да се подпомогне белодробната зрялост на плода. Най-малко 48 часа преди раждането трябва да се приложи и магнезиев сулфат за постигане на невропротективен ефект. Препоръките са в насока износване на плода до >37г.с., ако това не представлява риск за майката или плода. Ако ситуацията не позволява, трябва да се правят опити за поддържане на бременността до седмица 32 и ако това е невъзможно, най-малко до седмица 28. Преди седмица 28 (между седмици 24 и 28) последствията за плода поради недоносеност биха били значителни. Следователно ба-

лансът риск-полза трябва да бъде внимателно оценен<sup>[3]</sup>.

При избора на лекарствен подход се препоръчва да се спазват общите лекарствените препоръки за лечение на рак на гърда спрямо стадия на заболяването и характеристиките на тумора. Важно е да се отбележи, че не всички лекарствени групи са еднакво безопасни за приложение в хода на износване на една бременност<sup>[12]</sup>. Най-проучвани и предпочитани са антрациклин-базираните режими поради невъзможността за трансплацентарен транспорт и съответно безопасност за плода. Възможна е употребата на всеки един от употребените протоколи (AC, FAC, FEC, EC)<sup>[15,16]</sup>. Няма регистрирани данни за увеличена кардиотоксичност при плода при втотреутеринно излагане на антрациклинов режим<sup>[16-18]</sup>. В някои проучвания е наблюдавана тенденция за недоносеност и ниско тегло при раждане<sup>[3,13]</sup>. Друга лекарствена група, подходяща за използване при необходимост или при контраиндикации за употреба на антрациклини, са таксаните. Употребата на Паклитаксел, основно в седмичен режим, се счита за безопасен подход<sup>[3,19]</sup>. Седмичното приложение отменя необходимостта от приложение на G-CSF и високи дози кортикостероиди, токсичността е в по-ниска степен и осигурява по-стриктен мониторинг на пациента<sup>[19]</sup>.

Тамоксифен като основен хормонален медикамент, използван при хормон-позитивно заболяване при пременопаузални пациентки, е абсолютно контраиндициран за употреба в хода на цялата бременност поради риск от фетални малформации<sup>[17]</sup>.

При HER2 позитивно заболяване<sup>[45,46]</sup> употребата на Трастузумаб, както и на другите HER2 насочени медика-



# НОВИНИ

менти е абсолютно противопоказано поради данни за трансплацентарна дифузия на медикаментите<sup>[20]</sup> и висок риск от олиго- и анхидрамнион при плода, наблюдавано при около 70%<sup>[20,21]</sup>. Това налага отлагане на употребата им за следродилния период.

Приложението на новите лекарствени групи, в лицето на малките молекули тирозинкиназни инхибитори (ТКИ)<sup>[47]</sup>, е контраиндицирано поради недостатъчни данни за безопасност и наблюдавана токсичност<sup>[22]</sup>.

По отношение на имунотерапията, анти-PD-1/PDL-1 антителата<sup>[43,44]</sup> са свързани с по-голям брой аборти в животински модели, вероятно поради тяхната роля в състоянието на имунотолерантност на бременността<sup>[22]</sup>. Това налага препоръката за избягването им при тази пациентска популация.

В случай на неспазване на контрацепция и диагностициране на бременност в хода на лекарствено лечение, независимо от лекарствената група, се препоръчва прекратяване на бременността поради риск от тежки малформации при плода.

Това налага и абсолютната препоръка за употреба на контрацепция в хода на лекарствено лечение при пременопаузални пациентки и партньорите им<sup>[23]</sup>. Контрацепцията трябва да продължи до 3-6 месеца след преустановяване на системната противотуморна терапия<sup>[23]</sup>.

## Бременност при преболедали рак

Пациентите преборили раково заболяване са с по-ниска честота на последващи бременности спрямо общата популация, като се наблюдава

приблизително 40% по-малка забременяемост, определящо се от възрастта, образователното ниво и наличието на предходни бременности<sup>[24]</sup>.

При пациентките, диагностицирани с меланом или карцином на щитовидната жлеза, процентът на последваща бременности се доближава до този на общата популация, за разлика от пациентките с поставена диагноза рак на гърдата, където шансът за последваща бременност намалява с около 70% спрямо общата популация. Увеличен е и рискът за преждевременно раждане (45%), Цезарово сечение по медицински индикации (14%), раждане на недоносено (45%), с ниско телесно тегло (50%) или недоразвит за гестационната си възраст плод (16%) най-вече при пациентки с рак на гърдата, преминали химиотерапия спрямо общата популация<sup>[25]</sup>.

Това се обяснява с употребата на гонадотоксични лекарства, дългия период на лечение (при хормон-позитивно заболяване употребата на ендокринна терапия продължава 5-7 години), страхът, че една бременност може да е причина за рецидив при хормон-чувствително заболяване. Въпреки това не се наблюдава завишена честота на абнормалности при новородените<sup>[25]</sup>.

Няколко проучвания и мета-анализи доказват, че бременността след рак на гърдата е безопасна и води до подобрена DFS и OS<sup>[25,26]</sup>. Все още е налично притеснение както в лекарите, така и при пациентките, от препоръчване и предприемане на една такава крачка. Мултицентрично ретроспективно проучване, обхващащо над 1000 пациентки с ER+ рак на гърдата, доказва липсата на риск от рецидив при последваща

## СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ повишава риска за рак

Проучване, публикувано в края на юни месец тази година в *cn. ESC Heart Failure* гласи, че пациентите, страдащи от сърдечна недостатъчност (СН) са с повишен риск от развитие на рак в сравнение с общата популация.

Сърдечната недостатъчност е болест, обхващаща близо 65 млн. души. Някои онкоболни развиват СН като последица от онколечението. По-нови, но малко на брой изследвания, откриват обратната връзка между лечението на СН и развитието на рак като последица.

Текущото проучване обхваща 100 124 пациенти, страдащи от СН и още толкова здрави индивиди. Всички участници са сортирани по пол, възраст, обезитет, диабет и честота на посещения при лекар. Нито един от участниците не страда от злокачествено заболяване в началото на изследването. Индивидите са проследени в срок от 10 години. Средната възраст на участниците е 72 год., от които 72% жени. През тези 10 години наблюдение се установява, че рискът от развитие на онкологично заболяване е 25% по-висок при болните от СН. Малко по-висок е процентът заболели жени. Забелязва се развитие предимно на рак на устните, устната кухина и фаринкса, следвани от този на белия дроб и женската полова система.

Кардиолозите споделят още, че най-вероятно се касае за отделни фактори, секретирани от сърцето, които стимулират растежа на злокачественото образование. Освен това онкологичните заболявания и СН споделят едни и същи рискови фактори като обезитет и диабет. Натрупаните доказателства индикират, че пациенти, страдащи от СН, е нужно да бъдат редовно мониторираны за онкологични заболявания чрез скрининг.

бременност в рамките на първите 5 години<sup>[27]</sup>. Допълнително съществуват данни, че прекъсването на една настъпила бременност не повлиява прогнозата на майката и пристъпването към аборт с това съображение е крайно не препоръчително<sup>[28]</sup>.

Не са установени конкретни препоръки за срокове, в които може да се пристъпи към опити за бременност след прекратяване на противотуморно лечение. Насоките са индивидуални, като в съображение влизат стадият на болестта, характеристиките и рискът от рецидив, яйчниковата функция. При пациентки с рак на гърда се препоръчва изчакване от поне две години, което би позволило възстановяване на яйчниковата функция и проследяване на високорисковия за рецидив период<sup>[28]</sup>.

При пациентки с HR+ болест, подлежащи на адювантна терапия с Тамоксифен, се препоръчва провеждане на 5-годишното лечение. Липсват категорични данни, отхвърлящи риска от рецидив при по-ранно преустановяване на лечението. Отговор на този въпрос биха ни дали окончателните резултати от клиничното изпитване POSITIVE<sup>[6]</sup>. В тези случаи при изрично желание от страна на пациентката за забременяване се препоръчва да бъде проведено поне 2-3-годишно лечение, като тя трябва подробно да е запозната с рисковете от този подход. След забременяване и раждане се препоръчва продължение на ендокринната терапия с Тамоксифен<sup>[28]</sup>.

Недостатъчни са и данните по отношение на безопасността на асистираната репродукция при пациентките, преминали през диагноза рак на гърда<sup>[6]</sup>. Имайки предвид, че една нормално настъпила бременност при тези пациентки не увеличава ри-

ска от рецидив, се приема, че кратки стимулационни програми не биха имали отрицателен ефект.

## Възможности за запазване на фертилитета при пациентки с поставена диагноза рак на гърда

При млади жени, желаещи запазване на детеродна способност, трябва да се проведе подробна консултация относно възможностите за запазване на фертилитета преди стартиране на лекарственото лечение от страна на опитен специалист по репродуктивна медицина. В рамките на този разговор е важно да се обсъдят възможните техники, шансовете за последваща бременност, усложненията от тях или от забавяне на старта на противотуморната терапия. Най-определящ фактор за яйчникова дисфункция при подлагане на лъчетерапия и лекарствено лечение е възрастта, като колкото по-млада е пациентката, толкова този риск е намален<sup>[29-31]</sup>. Други негативни фактори са употребата на алкилиращи лекарствени средства и приложената доза<sup>[29]</sup>. Пациентки с проява на менструация след преустановяване на лекарственото лечение, се приема, че са с добра яйчникова функция, но въпреки това те са с понижена способност за забременяване спрямо общата популация<sup>[32]</sup>. За по-сигурни маркери се приемат антимиюлеровият хормон и броят на наличните антрални фоликули, изследвани в първата фаза на менструалния цикъл<sup>[31,33]</sup>.

Употребата на гонадотропин-освобождаващ хормон, като средство за запазване на яйчниковата функция в хода на цитотоксично лекарствено лечение, е проучено в няколко клинични изпитвания, като резултатите са с противоречив характер<sup>[34,35]</sup>. Това не може да наложи употребата на този подход като стандарт, имайки предвид и нееднородността на популациите в тези изпитвания и заложените различни крайни точки.

Основен метод при жените за запазване на плодовитостта остават криоконсервация на ооцити или ембриони<sup>[36]</sup>. Подготовката със стимулация за тези процедури трябва да се проведе преди старта на противотуморната терапия. Това от своя страна може да забави старта на лечението и да доведе до повишение в серумните нива на естрадиола, което може да е рисково при пациентки с HR+ рак на гърдата. За да се избегне този "flare" в естрадиоловите нива, се препоръчва употребата на гонадотропини в комбинация с летрозол или тамоксифен вместо стандартната стимулация<sup>[33,37-39]</sup>. Този подход води до адекватен добив на ооцити при понижен риск, доказано при продължително проследяване<sup>[39,40]</sup>. Необходимо е и натрупване на повече данни за безопасността в дългосрочен план и това налага всяко едно такова желание от страна на пациентка с диагностициран рак на гърда да бъде обсъдено от широк кръг специалисти, включително и самата пациентка и нейния партньор за претегляне на рисковете от едно излизане встрани от препоръките за комплексно лечение.

Друг подходящ метод е замразяване на яйчникова тъкан, като тя се изолира предоперативно с лапароскопски достъп и след приключване

на лекарственото лечение се реим-  
плантира в малкия таз. Неудобство-  
то при този подход е, че са необхо-  
дими две оперативни интервенции  
макар и мини-инвазивни и липсата на  
достатъчно проследени случаи. Все  
още се възприема като експеримен-  
тален метод, но е необходима опция  
за поведение. За първи път този  
метод е използван през 2004 г.<sup>[41]</sup> и  
са описани проследени успешни бре-  
менности и раждания след приложе-  
нието му<sup>[42]</sup>.

## Заклучение

Възможно е да се лекува успешно рак  
по време на бременност, без тежки  
последствия за плода или майката.  
Тези констатации са от първосте-  
пенно значение за повишаване на  
осведомеността сред пациентите,  
проследяващите ги гинеколози, лич-  
ни лекари и онколози, за да се осъ-  
ществи навременна и адекватна  
консултация на всички пациентки в  
гетерогенна възраст и да се съхрани  
шансът за едно успешно износване  
на плода и/или бъдещо зачеване. Лип-  
сата на негативен прогностичен  
ефект на една бъдеща бременност  
сред пациентките, преборили рака  
на гърдата подкрепя необходимостта  
от по-задълбочено разглеждане  
на желанието за бременност като  
решаващ компонент за завръщане  
към нормаен живот. ■

### Книгопис:

- Mathews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief*. 2009;(21).
- Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Stellerova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(12).
- Cubillo A, Morales S, Gohi E, Malute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(6).
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1).
- Peracchio M, Massarotti C, Razzi MG, Parisi F, Arecco L, Damassi A, et al. Gender-specific aspects related to type of fertility preservation strategies and access to fertility care. *Vol. 5, ESMO Open*. 2020.
- Falch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, AbuJkhar O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4).

- Ann Oncol. 2020;31(6).
- Stensheim H, Møller B, Van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2009;27(1).
- Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2).
- Amani F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46(18).
- Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist*. 2017;22(3).
- Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: Fact and fiction. *Vol. 6, Lancet Oncology*. 2005.
- Azim HA, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Vol. 36, Cancer Treatment Reviews*. 2010.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010;16(1).
- Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: An observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9).
- Peccatori FA, Azim HA, Scarfone G, Gadducci A, Bonazzi C, Gentilini O, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(3).
- Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(6).
- Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of Tamoxifen Before and During Pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11).
- Framarino-dei-Malatesta M, Sammartino P, Napoli A. Does anthracycline-based chemotherapy in pregnant women with cancer offer safe cardiac and neurodevelopmental outcomes for the developing fetus? *BMC Cancer*. 2017;17(1).
- Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16).
- Penišuk N, Van Der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: New insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Vol. 86, Birth Defects Research Part B – Developmental and Reproductive Toxicology*. 2009.
- Yildirim N, Bahceci A. Use of pertuzumab and trastuzumab during pregnancy. *Anticancer Drugs*. 2018;29(8).
- Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Vol. 41, Cancer Treatment Reviews*. 2015.
- Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccach-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12).
- Stensheim H, Cvanarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 2011;129(5).
- Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Peracchio M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021.
- Azim HA, 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. *Eur J Cancer*. 2011;47(1).
- Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Arvey L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1).
- Peccatori FA, Azim JA, Drecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPL 6).
- Abusief ME, Mismser 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).
- Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: Long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer*. 2007;43(11).
- Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer treatment-related infertility: A critical review of the evidence. *Vol. 3, JNCI Cancer Spectrum*. 2019.
- Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. 2010;94(2).
- Peccatori FA, Del Pup L, Salvagno F, Guido M, Sarno MA, Revelli A, et al. Fertility preservation methods in breast cancer. *Vol. 7, Breast Care*. 2012.
- Dei Mastro L, Boni L, Micheliotti A, Gamucci T, Olmoro 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 – J Am Med Assoc*. 2011;306(3).
- 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(17).
- Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6).
- Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: A prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005;23(19).
- Goldrat O, Gervy C, Englert Y, Delbaere A, Demestere I. Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod*. 2015;30(9).
- Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the PREGnancy and FERTility (PREFER) study. *Breast*. 2018;41.
- Kim J, Turan V, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropin in patients with breast cancer: a prospective controlled study with subgroup analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(3).
- Dommez J, Silber S, Andersen CY, Demestere I, Piver P, Meirou D, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Vol. 43, Annals of Medicine*. 2011.
- Gamzatova ZK, Komilchenko E V., Kostareva AA, Galagudza MM, Berlev I V., Urmancheeva AF, et al. Possibilities of cryoconservation of ovarian tissue for fertility preservation in cancer patients. *Vopr Onkol*. 2015;61(2).
- Арабаджиев, Ж., Имунологични лекарствени стратегии в лечението на неребринкметичния рак на бяла дроб (НДРБД). *MedicArt*. 2016;(6):24-30. ISSN 1312-9384.
- Арабаджиев, Ж., Т. Зкатаюва, А. Коптишев, К. Орешков, Съвременен обзор на имунопаралитичните възможности за лечение на абансирал неребринкметичен рак на бял дроб: фокус върху PD-1 и PD-L1 инхибиторите. *Medical magazine* 2019; 6(66):76-84 ISSN 1314-9709.
- Арабаджиев, Ж. HER2-позитивен рак на гърдата – нови възможности в адекватното и неадекватното лечение на ранно и локално авансирало заболяване. *PRO medic* 2020; 1(3): 25-8 ISSN 2603-4727.
- Арабаджиев, Ж. Двойна HER2-блокада – стандартен адекватен лекарствен подход при лечение на високорисков рак на гърдата. *MEDINFO 2020; XX (4): 82-86* ISSN 1314-0345 ISSN On-line 2603-4158.
- Арабаджиев, Ж., Т. Зкатаюва, К. Орешков, Рак на бял дроб – от диагностична до лечебна – съвременни методи и персонализирана терапевтична поддръжка при неребринкметичните хистологични варианти. *МЕДИКАРТ* 2018;9:22-30 ISSN 1312-9384.