

# S těhotenstvím spojený karcinom prsu

## Pregnancy-associated Breast Cancer

Tesařová P.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

Karcinom prsu spojený s těhotenstvím a kojením se obvykle definuje jako karcinom diagnostikovaný v průběhu těhotenství nebo kojení do roka po porodu. Těhotné pacientky s karcinomem prsu mohou být léčeny podle stejných pravidel jako ty netěhotné, jen s určitými modifikacemi s cílem nepoškodit plod. U nemocných s karcinomem prsu diagnostikovaným v době kojení je třeba kojení urychleně ukončit. Přerušení těhotenství před zahájením léčby nebo v průběhu terapie nijak nezlepšuje přežití nemocných. V rámci terapie je možné zhruba od druhého měsíce těhotenství léčit pacientky chemoterapií. Účinná léčba antracykliny, taxány i cisplatinou je i relativně bezpečná jak pro matku, tak i pro plod. V těhotenství je možné nemocnou operovat, ale nikoliv ozařovat. Také hormonoterapie a léčba trastuzumabem nejsou pro těhotné s karcinomem prsu bezpečné. Prognóza nemocných s karcinomem prsu v těhotenství je podobná jako u netěhotných žen. Horší prognózu mají nemocné s karcinomem diagnostikovaným v průběhu kojení. Děti matek léčených v těhotenství pro karcinom prsu nevykazují horší parametry fyzického ani psychického vývoje. Následně těhotenství po úspěšné léčbě pro karcinom prsu nezhoršuje podle klinických dokladů prognózu nemocných, a to ani těch, které měly hormonálně dependentní karcinom.

### Klíčová slova

karcinom prsu – těhotenství – kojení – chemoterapie – radioterapie – biologická léčba – hormonální terapie

### Summary

Pregnancy-associated breast cancer is defined as carcinoma diagnosed during pregnancy or breastfeeding, up to a year after delivery. Pregnant patients with breast cancer can be treated using procedures for non-pregnant patients, with some modifications designed to avoid damage to the fetus. Breastfeeding breast cancer patients need to stop immediately. Abortion before start of treatment or during therapy does not increase survival of these patients. Chemotherapy of breast cancer may start roughly from the second month of pregnancy. Effective treatment with anthracyclines, taxanes, and cisplatin is relatively safe for both mother and fetus. During pregnancy, patients can undergo surgery but are unable to undergo radiotherapy. Also, hormonal therapy and trastuzumab treatment is not safe for pregnant women with breast cancer. Prognosis of pregnant breast cancer patients is similar to non-pregnant patients. Worse prognosis was noted for breast cancer patients diagnosed during breastfeeding. After the cancer treatment is finished, breastfeeding is completely safe, but technical reasons it can usually only be done using the contra-lateral breast. Children of mothers who were treated for breast cancer during pregnancy do not show any worsening of physical and psychiatric parameters of development. Pregnancy following treatment for breast cancer does not affect the patient's prognosis in a negative way, according to clinical studies, not even in patients who suffered from a hormonal-dependent carcinoma.

### Key words

breast cancer – pregnancy – breastfeeding – chemotherapy – radiotherapy – biological treatment – hormonal therapy

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika  
1. LF UK a VFN v Praze  
U Nemocnice 2  
128 08 Praha 2  
e-mail: petra.tesarova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 7. 2016

Přijato/Accepted: 20. 7. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20163S16>

## Úvod

Gestační neboli s těhotenstvím spojený karcinom prsu (pregnancy-associated breast cancer – PABC) je karcinom prsu, který se objeví v době těhotenství nebo kojení do roka po porodu. Karcinom prsu je nejčastější zhoubný nádor žen. Incidence PABBC se pohybuje mezi 15 a 35/100 000, častěji do roka po porodu, méně často přímo v graviditě. Ve skupině žen s nádory prsu do 30 let je spojen s těhotenstvím u 20 % [1].

Incidence PABC ale stoupá, i tím, že ženy odkládají těhotenství do pozdějšího věku (graf 1). Mezi těmito nemocnými převažují také ženy s hereditárním karcinomem prsu. U nosiček *BRCA2* mutace se zcela ztrácí protektivní dopad těhotenství na vznik karcinomu prsu. U každé ženy zvyšuje těhotenství krátkodobě riziko karcinomu prsu, ale dlouhodobě má těhotenství ochranný vliv [2,3].

## Patologická charakteristika

Většina zhoubných nádorů v těhotenství má charakter invazivního duktálního karcinomu, podobně jako u netěhotných. PABC je ale obvykle méně diferencovaný, v pokročilejším stadiu, především při diagnóze v době laktace. PABC je pravděpodobně také častěji inflamatorní. Většina souborů dokládá nižší in-

cidenci exprese hormonálních receptorů (25 vs. 50–60 %). Hypotéza o vyšším podílu nádorů s overexpresí HER2/neu zatím nebyla potvrzena [4].

## Diagnóza a staging

Diagnóza a staging PABC je obtížná, protože prs je změněn vlivem vysokých hladin hormonů v těhotenství a době laktace. Také je nutné se vyhnout expozici záření kvůli možnému poškození plodu. Fyziologické změny v prsní žláze spojené s těhotenstvím zhoršují objektivní vyšetření prsu, ale i mammografický nález. V důsledku to obvykle znamená opoždění diagnózy o dva měsíce a déle [5]. Znamená to také zvýšené riziko postižení axilárních uzlin, každý měsíc zvyšuje toto riziko o 1–2 %. Kromě stejných objektivních známek nádoru se u kojících matek s karcinomem může objevit tzv. znamení odmítání mléka, kdy kojenec i při okultním karcinomu v jednom z prsů odmítá z tohoto prsu sát mléko. Hmatná rezistence v prsu v době těhotenství a kojení, která přetrvává déle než dva týdny, by měla být bioptovaná, a to i přesto, že 80 % biopsií u těchto nemocných je benigních [6]. V prsu se z benigních lézí nejčastěji vyskytuje laktační adenom, fibroadenom, cysta a z maligních mimo karcinom prsu můžeme

najít i leukemický infiltrát, lymfom, maligní varianty phyloidních tumorů, sarkomy a další. Mammografie není v těhotenství kontraindikovaná, protože průměrná dávka ozáření se pohybuje mezi 3 a 4 mGy, je tedy nízká, přesto se většinou používá abdominální stínění, přestože nemáme exaktní informace o expozici plodu záření se stíněním a bez něj. Přes všechny obtíže je mammograf schopný diagnostikovat i karcinom v době těhotenství a laktace [7].

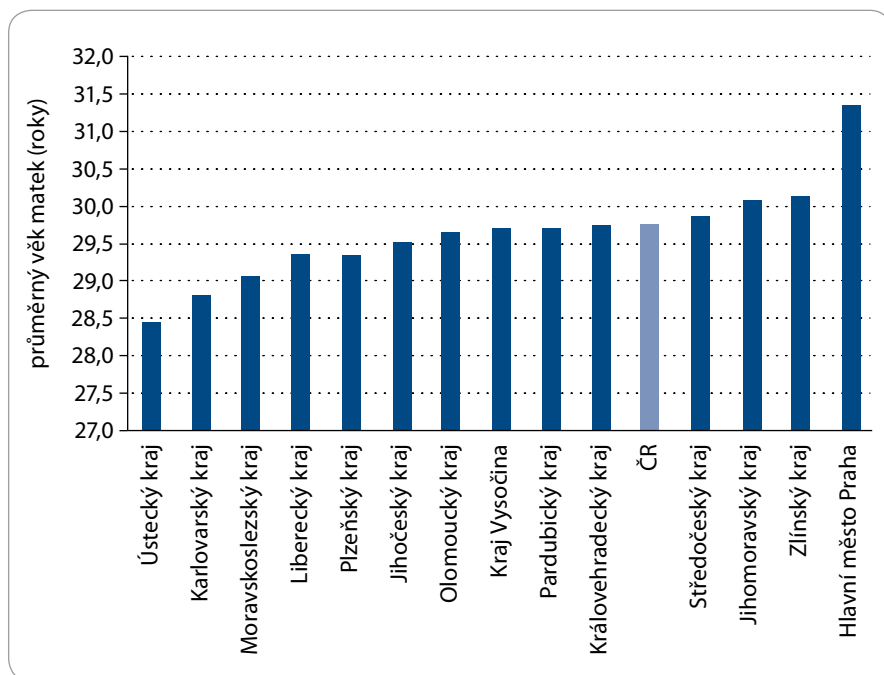
Nejčastějším vyšetřením prsu je ale sonografie, která je schopná odlišit trojrozměrnou solidní masu od shluku cyst bez jakéhokoliv rizika ozáření plodu.

Magnetická rezonance (MRI) nebyla zatím u PABC systematicky studovaná. Neznamená pravděpodobně žádné nebezpečí pro plod, ale přesto je lepší se jí vyhnout v prvním trimestru těhotenství, v době organogeneze. Pokud je nutné provést MRI v rámci léčebného plánu, je to od druhého trimestru možné. Nicméně nepoužívá se kontrast s gadolinem, pro dlouhý poločas kontrastní látky v tkáních fetu a nedostatku informací o bezpečnosti [8].

Každá podezřelá masa v prsu, ať je pacientka těhotná, kojí, nebo nikoli, se musí ověřit biopsií. V těhotenství je biopsie možná, nejlépe v lokální anestezii [9]. Přítomnost infiltrace uzlin se ověřuje i v těhotenství sonograficky, případně biopsií tenkou jehlou.

## Staging v těhotenství

Stagingové procedury je třeba v zájmu zdraví plodu v době těhotenství příslušně modifikovat. Časně zachycený lokalizovaný karcinom je možné začít léčit a stagingová vyšetření odložit až po porodu. Pokud je třeba vyšetřit hrudník a plíce, je možné se stíněním plodu provést prostý rentgen, který znamená relativně malé radiační riziko. CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve je nutné se v graviditě určitě vyhnout, v oblasti břicha je v indikovaných případech možné zvážit MRI bez gadoliniového kontrastu, pokud by nerizikové sonografické vyšetření nebylo dostatečně průkazné. MRI bez kontrastu s gadolinem používáme v těhotenství také k vyšetření mozku při suspekci na generalizaci. Přestože se zdá, že scintigrafie skeletu není pro



Graf 1. Česká populace rodiček stárne. Zdroj [41].

plod tak nebezpečná, jak by se mohlo zdát, nepoužíváme ji vzhledem k dlouhému poločasu používaných izotopů i k jejich vylučování močí. Jako částečná náhrada může posloužit MRI zaměřené na podezřelou lokalitu. Nejčastějším místem kostních metastáz jsou místa s kostní dřeninou, tedy páteř, pánev, žebra a sternum [10].

Rentgenové vyšetření se neprovádí, i když není zcela zřejmé jeho riziko, ale informace z obdobných vyšetření v rámci pelvimetrie nebo diagnostiky urolitiázy ukazují, že i nízká expozice záření může zvyšovat riziko dětské leukemie. Alkalická fosfatáza je v těhotenství produkována placentou, a proto není spolehlivým markerem kostního poškození.

Vyšetření kardiálních funkcí pomocí echokardiografie srdce (nikoliv radioizotopové ventrikulografie) je standardem před aplikací antracyklinů i u velmi mladých žen, tedy i v těhotenství.

### Sledování těhotenství

Úspěch léčby karcinomu prsu v těhotenství bez poškození plodu závisí na úzké spolupráci onkologa a gynekologa, který provádí pečlivé kontinuální sledování matky i plodu. To má význam i z hlediska plánování léčby. Ověření plicní zralosti plodu pomocí amniocentézy se provádí tehdy, pokud je nezbytné pro léčebný postup indikovat předčasný porod.

### Léčba

Obecně by měly nemocné podstoupit stejně účinnou léčbu v těhotenství jako v době, kdy těhotné nejsou. Nezbytné jsou ale modifikace, jejichž cílem je chránit plod. Nicméně terapii, pokud je vedena s kurativním záměrem, není dobré zbytečně odkládat.

Volbu i sekvenci léčby je nutné s nemocnou a její rodinou podrobně probrat, vše vysvětlit a nezahajovat ji dříve, než nemocná podepíše informovaný souhlas. Ačkoliv ukončení těhotenství může být součástí úvah o optimálním postupu, zvláště v počínajících fázích těhotenství, interupce nezlepšuje léčebné výsledky ani prognózu nemocné [11].

### Lokoregionální terapie

K dispozici máme podobné možnosti jako u netěhotných žen s karcinodem

prsu s výjimkou radioterapie. Operace prsu a axilárních uzlin po 16.–18. týdnu těhotenství je pro plod spojena s minimálním rizikem [12].

### Mastektomie

Kromě obligátních indikací k mastektomii ji volíme tehdy, pokud je nemocná na počátku těhotenství a nemohla by se tedy v adekvátním intervalu podrobit radioterapii, kterou je třeba odsunout až po porodu, stejně jako případnou rekonstrukci prsu.

### Prs šetřící výkon

Indikace jsou stejné jako u netěhotných žen s ohledem na možnou následnou radioterapii. Konzervativní chirurgický postup často volíme po neoadjuvantní chemoterapii probíhající v těhotenství. Na základě výsledků řady sérií případů lze konstatovat, že prs šetřící výkon nezvyšuje riziko lokálních rekurencí ani komplikací [13].

### Radioterapie

Smyslem radioterapie je zlepšit lokální kontrolu po prs šetřícím výkonu a prodloužit přežití u skupiny vysoce rizikových nemocných po mastektomii. Radioterapii je nutné odložit po porodu vzhledem k riziku, které by znamenala pro plod. Může totiž způsobit potrat plodu, malformace, poruchu růstu a vývoje a má mutagenní a kancerogenní potenciál [14]. Nepříznivý dopad na vývoj plodu má radioterapie v závislosti na dávce záření a stadiu těhotenství. I přes adekvátní stínění stoupá expozice plodu záření tak, jak plod roste a přibližuje se k bránici [15]. Není ale stanovena žádná prahová hodnota záření, která by znamenala riziko nebo naopak bezpečí pro fetus v rámci radioterapie prsu a axily ve vztahu k vrozeným malformacím, ale předpokládá se, že pro plod do 16. týdne je to asi 0,1–0,2 Gy, a pro starší plod pravděpodobně vyšší hodnota, asi 0,50–0,7 Gy.

### Operace axily

Axilární uzlinový staging je významný pro volbu optimální léčby a prognózu nemocné. Disekce axily zlepšuje lokální kontrolu nemoci. Užití techniky sentinelové uzliny je ale v těhotenství kontroverzní [16]. Exenteraci axily provádíme

u nemocných s klinicky nebo ultrazvukově pozitivními uzlinami v axile či s inflamatorním karcinodem prsu. V rámci odstranění sentinelové uzliny se v těhotenství nedoporučuje použití metylenové modři. Zdá se, že izotopově označení sentinelové uzliny technikem v minimální dávce 500–600 micro Curie je bezpečné, ale zatím není dost evidentních výsledků studií, které by to podporovaly [17], jiné studie předpokládají expozici plodu pod úrovní 0,50 mGy, což je prahová dávka pro nežádoucí účinky [18]. Na druhé straně je zřejmé, že lymfatické řečiště těhotných je pozměněno a hledání sentinelové uzliny je obtížnější. Nicméně malé série nemocných s karcinodem prsu v těhotenství, které podstoupily mapování sentinelové uzliny, ukázaly, že označení nemělo žádné vedlejší účinky na plod a uzliny byly detekované úspěšně. Možná nejvýhodnější se zdá značení s indocyaninovou zelení [19].

### Systémová léčba

Je překvapivé, že existuje řada cytostatik, která je možné efektivně podat těhotným pacientkám s karcinodem prsu od druhého trimestru těhotenství, aniž by došlo k poškození plodu [20]. Obecně platí, že se dávka indikované chemoterapie také u těhotných odvíjí od tělesného povrchu nemocné, do něž většínou nezapočítáváme váhový přírůstek během těhotenství [21]. Přesto je léčba obvykle efektivní a dávky chemoterapie v rámci farmakokinetiky zaznamenávají menší výkyvy než u netěhotných. Pokud indikujeme kurativní léčbu, zachováváme i kurativní dávky chemoterapie tak, jako by nemocná těhotná nebyla. Ohledně farmakokinetiky cytostatik v těhotenství máme relativně omezené informace [22].

Zvýšený krevní objem a zvýšená jaterní a renální clearance by mohly způsobovat snížení koncentrace aktivních protinádorových léků. Snížená žaludeční motilita by mohla ovlivňovat účinek perorálních cytostatik. Na druhou stranu úbytek albuminu v plazmě zvyšuje podíl nevázaných aktivních látek, když tento problém je vyrovnáván vysokými hladinami estrogenů, které zvyšují jiné plazmatické proteiny. Distribuci jistě ovlivňuje i třetí prostor amniotické tekutiny [23].

V ochraně fetu před negativním působením cytostatik může hrát roli p-glykoprotein rezistence k mnoha lékům (multidrug resistance p-glycoprotein), který byl detekován v tkáních plodu i těhotenském endometriu. Není ale dopodrobna zřejmé, jakým způsobem tyto fyziologické změny ovlivňují účinnost a toxicitu systémové léčby v těhotenství.

### Načasování chemoterapie

V době prvního trimestru těhotenství, tedy zhruba 10 týdnů od poslední menstruace, je největší riziko vzniku vrozených anomálií, chromozomálních změn, zamklého nebo dokonaného potratu. Toto riziko se odhaduje na 15–20 % proti riziku všech živě narozených dětí. Po ukončení tohoto kritického období, tedy ve druhém a třetím trimestru těhotenství, je riziko vrozených vad po expozici cytostatiky naopak malé. Ale podávání chemoterapie je spojené s omezením růstu plodu, jeho nižším gestačním věkem a nízkou porodní váhou asi u poloviny léčbě exponovaných dětí. Nemocné si často přejí odklad léčby, ale zvláště u žen se špatnou prognózou může znamenat odkládání terapie horší přežití. Odklad léčby o 3–6 měsíců zvyšuje podle matematického modelu riziko založení metastáz o 5–10 % [24].

### Načasování porodu

Načasování porodu ve vztahu k chemoterapii musíme opravdu pečlivě uvážit. Porod by měl následovat až po nejhlubší depresi produkce bílých krvinek a trombocytů chemoterapií, abychom se vyhnuli porodním komplikacím, především infekci a krvácení. Chemoterapie by měla být ukončená asi 3–4 týdny před porodem (tedy kolem 35.–37. týdne těhotenství), aby nedošlo k přechodné fetální myelosupresi s rizikem sepse a smrti plodu, a zároveň byl plod vylučovacím systémem matky očištěn od chemoterapie. Pokud je to možné, porod by měl proběhnout po dosažení plicní zralosti plodu, nejlépe po 34. týdnu těhotenství, kdy je nezralost a morbidita novorozenců již nízká.

### Kojení

Mnoho cytotoxických léků a také hormonů se vylučuje do mateřského mléka,

což znamená nebezpečí pro novorozence. Například novorozenecká neutropenie po cyklofosfamidu, který užívala matka, je dobře zdokumentována [25]. Proto u žen léčených chemoterapií, cílenou léčbou nebo hormonoterapií je nutné kojení ukončit.

### Chemoterapie

Chemoterapie má teratogenní účinky, zvyšuje riziko potratu, smrti plodu a kongenitálních malformací v prvním trimestru těhotenství. V druhém a třetím je překvapivě spojená s nízkým rizikem, a to i přesto, že se jedná o retrospektivní údaje ze souborů s omezeným množstvím nemocných.

Největší zkušenosti jsou s antracyklinovými režimy, kombinací doxorubicinu s cyklofosfamidem (AC) nebo kombinací doxorubicin, cyklofosamid, 5-fluorouracil (FAC). V prospektivní jednoramenné studii s 57 těhotnými s karcinomem prsu bylo 32 nemocných léčeno adjuvantně a 25 neoadjuvantně kombinovanou chemoterapií FAC. Léčba nezpůsobila po dobu sledování od 2 do 157 týdnů žádný potrat, perinatální úmrtí nebo poškození novorozence.

Většina dětí neměla ani žádné komplikace, a pokud ano, nejčastěji to bylo zhoršené dýchání, 10 % vyžadovalo pro nezralost podporu dýchání kyslíkem. Jedno z dětí narozené spontánně mělo druhý den po porodu subarachnoideální krvácení. Bylo to ale více než tři týdny po poslední chemoterapii matky, která měla v době porodu zcela normální krevní obraz, přesto se dítě narodilo s neutropenií a trombocytopenií (trombocyty 89 000). Jedno z dětí mělo Downův syndrom a tři vrozenou vadu (oboustranný ureterální reflux a oboustranný vrozený talipes equinovarus). Dvě děti navštívily zvláštní školu. Podobné výsledky zaznamenaly i další malé série pacientek léčených antracykliny v těhotenství [26]. Zkušenosti s dříve denzním podáním antracyklinů jsou malé, ale zdá se, že užití granulocyty stimulujícího růstového faktoru v těhotenství je bezpečné.

V rámci nežádoucích účinků je třeba sledovat i případný nepříznivý dopad antracyklinů na srdce novorozence. Echokardiografické kontroly srdce novorozence, jehož matka byla časně v dru-

hém trimestru těhotenství léčená antracykliny, neprokázaly žádný negativní vliv na jeho funkci. Zprávy o poškození srdce dokonce s důsledkem smrti plodu byly jednotlivě zaznamenány při užití idarubicinu a epirubicinu. Proto je v těhotenství preferován doxorubicin.

Daleko omezenější jsou informace o bezpečnosti taxánů v těhotenství. V rámci literární revue z roku 2010 bylo popsáno 40 případů (21 s paklitaxelem a 18 s docetaxelem a 3 s oběma léky). Karcinom prsu byl indikací v 27 případech a s přihlédnutím ke všem nepřesnostem v rámci referování jednotlivých případů bylo podání ve druhém a třetím trimestru bezpečné [27].

S platinovými deriváty je více zkušeností v rámci indikace souběhu cervikálního nebo ovariálního karcinomu a těhotenství a pravděpodobně by i tato možnost terapie mohla připadat v úvahu, např. v případě známé *BRCA1* nebo *BRCA2* mutace nebo rezistence nádoru na terapii antracykliny a taxány. Vysoké dávky volné platiny v cirkulaci matky nebo plodu vzhledem k snížené hladině albuminu, na který se platina váže, by ale mohly souviset s případnou toxicitou.

Velmi nebezpečné je použití metotrexátu, který se značně opožděně uvolňuje z amniotické tekutiny a má závažné teratogenní účinky s vysokým rizikem potracení plodu.

### Cílená léčba

Použití trastuzumabu v době těhotenství je, bohužel, kontraindikováno, neboť trastuzumab způsobuje oligo hydramnion, což vede v některých případech k hypoplazii plic, abnormalitám skeletu plodu a v extrému až smrti novorozence. Pokud je žena v době těhotenství léčená trastuzumabem, vyžaduje monitorování amniotické tekutiny, která je markerem funkce ledvin plodu [28]. Podle SPC by ženy léčené trastuzumabem neměly kojit, a to ještě šest měsíců po ukončení léčby. Co se týká lapatinibu, není určen pro léčbu časného karcinomu prsu, takže existuje jen jedna kazuistika dívky, která se narodila matce exponované v prvním a druhém trimestru těhotenství 11 týdnů terapii lapatinibem. Byla důsledně sledovaná do 18 let, aniž

se objevilo jakékoliv poškození [29]. Informace o léčbě pertuzumabem nebo TDM1 v těhotenství zatím neexistují.

### Hormonální léčba

Terapii selektivními modulatory estrogenního receptoru, jako je tamoxifen, je obecně vhodné se v těhotenství vyhnout. Užívání je spojeno s vaginálním krvácením, potratem, vrozenými vadami a smrtí plodu.

Dlouhodobě dopady na plod nejsou zcela zřejmé, a zda dochází ke zvýšenému výskytu gynekologických malignit u dcer léčených pacientek, jako je to po terapii diethylstilbestrolem, není zcela jasné. U krys je expozice tamoxifenu v těhotenství spojená s výskytem karcinomu prsu u ženských potomků [30]. Inhibitor aromatázy se u menoaktivních nemocných nepoužívá, jediné výjimečně v kombinaci s LHRH (agonisté gonadotropin releasing hormonů) inhibitory, ale i tato kombinace je v těhotenství kontraindikovaná.

Jestli tamoxifen snižuje laktaci a jak moc se vylučuje do mléka, není zcela jasné, nicméně pacientkám léčeným tamoxifem se kojení rozhodně nedoporučuje. To platí i pro LHRH inhibitory a inhibitory aromatázy.

### Antiemetika

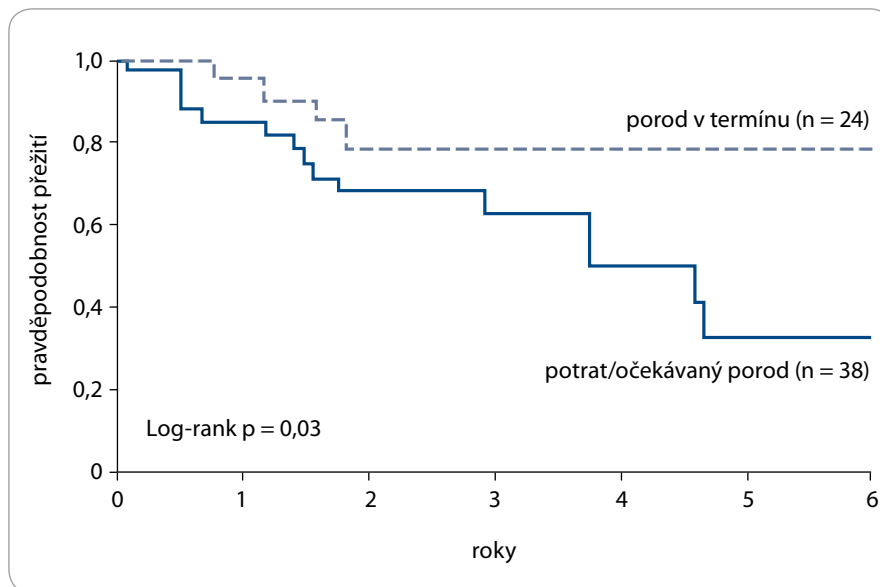
Setrony, inhibitory neurokininového receptoru 1 (NK1), prometazin i droperidol jsou pravděpodobně v těhotenství v preventivních i léčebných indikacích bezpečné. Je třeba se ale vyhnout dlouhodobé léčbě dexametazonem z důvodů možného ohrožení plodu i matky [31].

### Růstové faktory

Bezpečné užití G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) nebo erythropoetinu v těhotenství zmiňují jednotlivé kauzistiky. Neexistují prospektivní data, ale je známo, že GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů) a G-CSF jsou bezpečnou terapií novorozeneckých neutropenií a sepsí [32].

### Ukončení těhotenství

Rozhodnutí o dalším osudu dítěte je v rukou jeho rodičů, především matky, která onemocněla. Nicméně ukončení těhotenství nijak nezlepšuje výsledky



Graf 2. Ukončení těhotenství nezlepšuje prognózu nemocných s karcinomem prsu. Dle [42].

léčby, a tedy ani prognózu nemocné (graf 2). Dokonce existují limitované údaje o tom, že přežití zhoršuje [33]. Jedná se ale o retrospektivní studie a jejich výsledky mohou být zkresleny faktem, že se ukončení těhotenství doporučuje především pacientkám s pokročilým a rizikovým nádorem. Hlavními důvody pacientek k rozhodnutí ukončit těhotenství je obava z nežádoucích dopadů léčby na plod, strach z nejisté prognózy a strach z opuštění dítěte z důvodů nepříznivého vývoje nemoci, a na druhou stranu škodlivý dopad léčby nadoru na budoucí fertilitu.

### Prognóza

Souběh karcinomu prsu a těhotenství je velmi závažná situace, ale podle posledních informací z literatury se zdá, že prognózu nemocných negativně neovlivňuje. V registru 300 těhotných s karcinomem prsu a 870 stejně starých netěhotných pacientek nebyly významné rozdíly v době do progresu (progression-free survival – PFS, HR 1,34; 95% CI 0,93–1,91) ani celkovém přežití (overall survival – OS, HR 1,19; 95% CI 0,73–1,93). Ve studii s 75 těhotnými s karcinomem prsu, které byly srovnávány s netěhotnými ve stejném věku a stadiu nemoci, bylo 5leté OS dokonce lepší (77 vs. 71 %), stejně jako doba bez nemoci (disease-free survival – DFS) (72 vs. 57 %) [34].

Ačkoliv metaanalýza z roku 2012, která zahrnovala 3 000 těhotných pacientek s karcinomem prsu ve srovnání s 37 100 kontrolami, zjistila zvýšené riziko smrti (HR 1,44; 95% CI 1,27–1,63), subanalýza ukázala, že se týká především diagnózy karcinomu v době po porodu (HR 1,84; 95% CI 1,28–2,65) než v době těhotenství (HR 1,29; 95% CI 0,72–2,24) [35].

### Dopad léčby na plod a novorozence

Studie dokládají, že děti narozené ženám s malignitou se vyvíjejí pravděpodobně stejně jako ostatní děti bez expozice chemoterapii a záření. Ve studii se 129 dětmi narozenými matkám během těhotenství (z nichž více než polovina měla karcinom prsu), se vyskytovaly po dobu sledování 22 měsíců poruchy srdečního, kognitivního a obecného vývoje organismu ve stejném rozsahu jako u léčbě neexponovaných kontrol stejného gestačního věku. Podobné to bylo v rámci podskupinové analýzy 96 dětí exponovaných *in utero* chemoterapii a 11 dětí exponovaných radioterapii ve srovnání s kontrolami stejného věku. Byl zaznamenán pouze signifikantně nevýznamný trend u dětí onkologických matek k nižšímu gestačnímu věku novorozenců (22 vs. 15 %), ale průměrný gestační věk matek s malignitou byl 36 týdnů. Nebylo jasné, zda dřívější porody byly indukované, nebo spontánní [36].

### Diseminace mateřského nádoru ve fetu

Pro ženy s malignitou v těhotenství není jasné riziko diseminace nádoru do plodu, protože vertikální přenos nádorových buněk placentou byl raritně popsán [37]. Nebyl ale zaznamenán vyšší výskyt dětských malignit u dětí matek léčených pro karcinom v těhotenství.

### Kojení

Kojení po ukončené léčbě pro karcinom prsu nemocných v remisi choroby je možné, úspěšné je především ze zdravého prsu. Neexistují žádné doklady o tom, že by kojení ovlivňovalo prognózu matky. Produkce mléka z kontralaterálního zdravého prsu není nijak nepříznivě ovlivněná druhostranným prs šetřícím výkonem ani radioterapií. Mnohé ženy jsou schopné kojít i z opeřovaného prsu, i když množství mléka je obvykle omezené v závislosti na rozsahu výkonu. Pokud byl prs ale ozářen, není doporučeno kojít, především z důvodu rizika mastitidy, která se v ozářeném terénu špatně léčí [38].

### Sledování nemocných

Pacientky s karcinomem prsu v těhotenství podléhají stejným pravidlům pečlivého sledování onkologem v remisi nemoci jako ostatní nemocné s karcinomem prsu v anamnéze.

### Těhotenství po ukončené léčbě pro karcinom prsu

Mnoho žen úspěšně léčených pro karcinom prsu touží po dítěti a uvažuje o těhotenství. Na základě zkušeností ze dvou rozsáhlejších databází takových pacientek lze říci, že následné těhotenství nezhoršuje prognózu žen s úspěšně léčeným karcinomem prsu v anamnéze. Na základě metaanalýzy 1 244 případů, které byly srovnávány s 18 000 zdravými ženami, je zřejmé, že nejenomže následné těhotenství u žen úspěšně přeživších karcinom prsu nezhoršuje prognózu, ale má dokonce protektivní efekt z hlediska recidivy nemoci. Ženy, které otěhotní, mají o 42 % nižší riziko smrti (HR -0,58) ve srovnání s těmi, které neotěhotní [39]. Výsledky jsou jistě zkrácené tzv. efektem zdravých matek, totiž faktem, že otěhotnět se podaří pře-

devším těm zdravým. Takže skutečný protinádorový dopad těhotenství není zcela jasný. Zůstává obvyklou praxí doporučit nemocným otěhotnět raději až po dvou letech od ukončení léčby. Hlavním důvodem je známý fakt, že to je nejnebezpečnější časový úsek z hlediska rekurence nemoci. Chemoterapie může negativně ovlivnit schopnost nemocné otěhotnět, a proto se zvažují nejrůznější možnosti zachování fertility před započítím terapie pro karcinom prsu [40].

### Závěr

Karcinom prsu spojený s těhotenstvím a kojením nebo tzv. gestační karcinom se obvykle definuje jako karcinom diagnostikovaný v průběhu těhotenství nebo kojení do roka po porodu. Těhotné pacientky s karcinomem prsu mohou být léčeny podle pravidel terapie netěhotných, jen s určitými modifikacemi s cílem nepoškodit plod. Prs šetřící výkon nebo mastektomie jsou v těhotenství možné a jejich indikace se řídí rozsahem a biologickými charakteristikami nádoru i přáním nemocné. Pacientky mohou podstoupit exenteraci axily, úplná bezpečnost vyšetření sentinelové uzliny nebyla zcela prokázána, nicméně se provádí obvykle její značení indocyaninovou zelení nebo izotopem, nikoliv použitím metylenové modři. Adjuvantní radioterapie musí proběhnout až po porodu, v těhotenství není doporučována. Chemoterapii můžeme aplikovat po prvním trimestru těhotenství. Chemoterapie by měla být ukončena s dostatečným předstihem před porodem, doporučují se alespoň tři týdny. Důvodem je nebezpečí infekčních septických komplikací plodu při imunosupresi chemoterapií. Také doporučujeme vyhnout se v léčbě trastuzumabu, který může způsobit oligo- a anhydramnion plicní hypoplazii či fetální abnormality vedoucí až ke smrti plodu. Přestože to není podpořeno dostatkem důkazů, z podobných důvodů nepodáváme těhotným lapatinib ani jinou anti-HER2 terapii. Pokud jsou pacientky léčené chemoterapií, trastuzumabem či jinou anti-HER2 léčbou, ukončujeme kojení hned po porodu. Naproti tomu je kojení zcela bezpečné po ukončení léčby pro karcinom, i když technicky

proveditelné většinou jen z kontralaterálního prsu. Přerušení těhotenství před zahájením léčby nebo v průběhu terapie nijak nezlepšuje OS nemocných. Prognóza nemocných s karcinomem prsu v těhotenství je podobná jako těch netěhotných, pokud byl dodržen timing a dávkování léčby. Horší prognózu mají nemocné diagnostikované v době kojení. Následné těhotenství po úspěšné léčbě pro karcinom prsu nezhoršuje podle klinických dokladů prognózu nemocných, a to ani těch, které měly hormonálně dependentní karcinom.

Zjištění karcinomu prsu v těhotenství je jistě komplikovaná situace, kterou je ale dnes možné v mnoha případech vyřešit uspokojivě pro matku i dítě. Situace ale vyžaduje centralizaci léčby na pracovištích s velkou zkušeností a velmi dobrou spoluprací onkologického a gynekologického týmu. Ukončit těhotenství není ve většině případů nutné, ani pro prognózu nemocné prospěšné.

### Literatura

1. Stensheim H, Møller B, van Dijk T et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 45–51. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4110.
2. Johannsson O, Loman N, Borg A et al. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998; 352(9137): 1359–1360.
3. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331(1): 5–9.
4. Middleton LP, Amin M, Gwyn K et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98(5): 1055–1060.
5. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Auckland Breast Cancer Study Group. Int J Cancer* 1996; 67(6): 751–755.
6. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995; 40(11): 785–788.
7. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239(1): 52–60.
8. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB et al. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J* 2003; 9(3): 237–240.
9. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27(6): 623–632.
10. Baker J, Ali A, Groch MW et al. Bone scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12(7): 519–524.
11. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment and Pregnancy (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–2014.
12. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM et al. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64(6): 790–794.

13. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP et al. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20(5): 442–444.
14. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 328–333.
15. Greskovich JF Jr, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27(6): 633–645.
16. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94(10): 2542–2551.
17. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 5: 10.
18. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(9): 1348–1351.
19. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008; 14(3): 250–254. doi: 10.1111/j.1524-4741.2008.00570.x.
20. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1824–1834. doi: 10.1056/NEJMoa1508913.
21. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(6): 1267–1272. doi: <http://10.1097/AOG.0b013e31826c32d9>.
22. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5): 283–291.
23. Raphael J, Trudeau ME, Chan K. Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr Oncol* 2015; 22 (Suppl 1): S8–S18. doi: 10.3747/co.22.2338.
24. Nettleton J, Long J, Kuban D et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 414–418.
25. Durodola JJ. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979; 71(2): 165–168.
26. Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 399–402.
27. Mir O, Berveiller P, Goffinet F et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 425–426. doi: 10.1093/annonc/mdp517.
28. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(2): 349–357. doi: 10.1007/s10549-012-2368-y.
29. Kelly H, Graham M, Humes E et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 339–341.
30. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80(3): 405–408.
31. Anderka M, Mitchell AA, Louik C et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(1): 22–30. doi: 10.1002/bdra.22865.
32. Schibler KR, Osborne KA, Leung LY et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor administration to newborn infants with neutropenia and clinical signs of early-onset sepsis. *Pediatrics* 1998; 102(1): 6–13.
33. Amant F, von Minckwitz G, Han SN et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2532–2539. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335.
34. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist* 2013; 18(4): 369–376. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0340.
35. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(7): 834–842. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.06.004.
36. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16(6): 500. doi: 10.1186/s13058-014-0500-0.
37. Dessolle L, Dalmon C, Roche B et al. Placental metastases from maternal malignancies: review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36(4): 344–353.
38. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005; 11(5): 399–403.
39. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J et al. Pregnancy after treatment of breast cancer – a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008; 47(4): 545–549. doi: 10.1080/02841860801935491.
40. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 74–83. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007.
41. České matky stárnou. *Statistika&My*. [online]. Dostupné z: <http://www.statistikaamy.cz/2014/03/ceske-matky-starnou/>.
42. Azim HA Jr, Botteri E, Renne G et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol* 2012; 51(5): 653–661. doi: 10.3109/0284186X.2011.636069.