

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Karcinom prsu – vybrané kapitoly nejen pro onkology

Kolektiv autorů



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 29 | 2016 | Supplementum 3

HROZÍ VAŠIM PACIENTKÁM s pokročilým karcinomem prsu* RIZIKO PROGRESE na hormonální léčbě?

Zvolte kombinovanou léčbu přípravky
AFINITOR® a **exemestan**, která
SNIŽUJE RIZIKO PROGRESE
nebo úmrtí **O 55%** oproti hormonální
monoterapii¹ (HR=0,45; CI: 0,38-0,54).

*AFINITOR® je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz (NSAI)².

Reference: 1. J. Baselga et al, Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer; N Engl J Med; December 2011
2. SPC přípravku AFINITOR® 05/2016

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety AFINITOR® 10 mg tablety

Stožení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. *Afinitor je indikován i k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží nad rizikem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktive viru hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky precitlivlosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a materiálovou. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efúzní pumpy P glykoproteinu (PgP). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klaritromycin, rifamycin, itraconazol, diltiazem, dromedaron, amprenavir, fosamprenavir, grafefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatémie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklize, palmoplantární erytródysestie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. **Méně časté:** plicní embolismus, akutní selhání ledvin. * Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 26.5.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

CZ1606496621/06/2016

Editorial

Péče o pacientky s karcinomem prsu se postupem času stává komplexnější. Díky zavedení mamárního screeningu v České republice, kterého se účastní čím dál více žen také z důvodu adresného zvaní, a díky účinné onkologické léčbě se výrazně prodloužilo přežití patientek s karcinomem prsu. Pohled na léčbu této nemoci se během posledních let změnil. Hlavní důraz se neklade již pouze na účinnost léčby. Moderní medicína se ji snaží individualizovat a najít pro každou pacientku léčbu s co nejmenší toxicitou, ale bez snížení účinnosti. Snahou je zachovat kvalitu života patientek a umožnit jim vést plnohodnotný život jak během léčby, tak po jejím skončení.

Hormonální léčba patří k nejúčinnějším léčebným způsobům u patientek s pozitivními estrogenovými receptory, kterých je přibližně 75 % všech patientek s karcinomem prsu. Přináší však řadu problémů jak u premenopauzálních, tak postmenopauzálních žen. Při rozhodování o druhu hormonální léčby je dobré znát menopauzální stav patientek. Ten lze v některých situacích určit pouze pomocí měření hladin estradiolu. Bez této znalosti se můžeme u pacientky rozhodnout pro nesprávnou léčbu, kterou jí můžeme spíše uškodit než pomoci. Důležité je věnovat pozornost i symptomům doprovázejícím hormonální léčbu, protože řadu z nich lze ovlivnit. Léčba karcinomu prsu by měla být konzultována v multidisciplinárním týmu. Kromě odborníků, kteří se na práci v těchto týmech podílejí, jako je klinický onkolog, radioterapeut, chirurg, patolog a radiodiagnostik, je potřeba úzké spolupráce i s gynekologem. To klade velké nároky na průběžné vzdělávání gynekologa hlavně v oblasti projevů a následků onkologické léčby. Svou odbornou péčí tak může výrazně přispět k pocitu zdraví těchto žen.

Vzhledem k tomu, že roste incidence karcinomu prsu ve všech věkových kategoriích, přibývá úměrně i mladých žen v reprodukčním věku, které tímto nádorem onemocní, a to často i během těhotenství. Spolupráce gynekologa a onkologa je proto u těchto patientek nanejvýš nutná, stejně jako znalost všech specifík léčby, která tato složitá situace od obou odborností vyžaduje. Podobně tomu může být u žen po léčbě karcinomu prsu, které si přejí otěhotnět. Umožnit všem ženám s karcinomem prsu vést plnohodnotný život patří k dnešním cílům medicíny.

*MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno*

Hlavní partner supplementa



Další partneři supplementa



Obsah | Contents

Editorial	3S3
PŘEHLEDY REVIEWS	
Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství Breast Cancer – Specifics of Gynecological Care and Counseling Weinberger V., Zikán M.	3S7
S těhotenstvím spojený karcinom prsu Pregnancy-associated Breast Cancer Tesařová P.	3S16
Těhotenství po léčbě karcinomu prsu Pregnancy after Treatment of Breast Cancer Petráková K., Holánek M.	3S23
Ovariální ablace u patientek s karcinomem prsu a možnosti ovlivnění vedlejších účinků léčby Ovarian Ablation in Breast Cancer Patients and the Possibility of Influencing Treatment Side Effects Palácová M.	3S29
Léčba inhibitory aromatázy u postmenopauzálních patientek s karcinomem prsu a možnosti ovlivnění nežádoucích účinků Treatment with Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Breast Cancer and the Possibility of Influencing Side Effects Krásenská M.	3S39
Sledování cirkulujících hladin estradiolu u patientek s karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy – přínos v klinické praxi Circulating Levels of Estradiol in Breast Cancer Patients Treated with Aromatase Inhibitors and Their Clinical Implications Petráková K., Krásenská M., Valík D., Holánek M., Palácová M., Demlová R.	3S50

Předplat'te si AM Review se slevou 100 Kč

AMReview 17-18	
AKTUALITY Z MEDICÍNY A SYSTÉMU ZDRAVOTNÍ PÉČE 17. LEP 2016 (číslo 342) / 2016 220 Kč	
KLINICKÁ REVIZE	KONFERENČNÍ REVIZE
TEMA: HEALTH	ELDER 2016
Jedničky a nuly pro české zdravotnictví 1	Léčba k cíli - čemu se revmatologie učí z terapie revmatoidní artritidy? 8
LEDA A VÝZUM	„To, že definování léčebných cílů přináší v managementu chronických onemocnění lepší výsledky, bylo již známo z diabetologie či léčby hypertenze. Po úspěšné implementaci v oblasti revmatoidní artritidy je třeba uvážit koncept T2T i do problematiky spandylartrózy.“
Přezívání buněk Ca ovaria při cytotoxické léčbě souvisí s vypnutím genu TUSC3 20	Prof. Josef Štepec, Oddělení revmatologie, MÚA, Brno
LEADERSHIP	Biosimilars v revmatologii: u koho, proč a jak? 13
Studie LEADER: úspěch liraglutidu přepisuje to, co lze očekávat od moderních antidiabetik 22	Diabetes kvantitativní studie Group 2016 Meeting
PRO LEADERSHIP PRÁCE	Spokojenost diabetika s vegetariánskou stravou je častá - a motivuje jej dietu dodržovat 17
Pacient s RS v ordinaci praktického lékaře 29	„V naší studii jsme došli k závěru, že pro nižší BMI je optimální jíst 1-2x denně, rozhodně ne více než 3x denně. S nižším BMI bylo spojeno také delší doba do rozložení léčiv.“
PRO LEADERSHIP PRÁCE	Prof. Miroslav Kralovec, PhD., Oddělení interní medicíny, ÚVH, Praha
Peníze na zvýšení platů - hlavní důvod neshody v segmentech lůžkové péče 32	
PRO LEADERSHIP PRÁCE	
Profesor chirurgie Rudolf Jedlička 33	

Sběratelské noviny přináší nejzajímavější z různých segmentů trhu s uměním a starožitnostmi, mapují nejvýznamnější aktuální výstavy u nás i v zahraničí a přináší rozhovory se sběrateli, majiteli aukčních síní.

Manažerská Review je zaměřena na celé spektrum procesů řídicích činností s důrazem na ekonomicko-finanční problematiku, oblast smluvních vztahů, materiálně technického zabezpečení provozu zdravotnických zařízení včetně IT a na personalistiku a vzdělávání.

pravidelné
přílohy

SBĚRATELSKÉ
NOVINY

Noviny pro milovníky umění

MANAŽERSKÁ
REVIEW

Pomocník a rádce manažerů
v bílých pláštích



Zvýhodněné roční tištěné předplatné 490 Kč ~~590 Kč~~

Kód nabídky **AMR16AMR** uvádějte při objednávce na www.amreview.cz/predplatne

Nabídka platí do 31. 10. 2016 pro standardní roční předplatné pouze pro nové předplatitele v ČR.

AMReview
AKTUALITY Z MEDICÍNY A SYSTÉMU ZDRAVOTNÍ PÉČE

www.amreview.cz

Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství

Breast Cancer – Specifics of Gynecological Care and Counseling

Weinberger V.¹, Zikán M.²

¹ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

² Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: V práci se soustředíme na aktuální a klinicky důležité aspekty péče o pacientky s karcinomem prsu z pohledu gynekologa. I přes celkové pozitivní přijetí, hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie mohou vzbuzovat obavy ze vzniku karcinomu prsu. Jsou probírána specifika gynekologické péče o pacientky ve fertilním věku, u kterých v rámci onkologické léčby karcinomu prsu vzniká předčasné ovariální selhání. Tamoxifen se užívá v adjuvantní terapii karcinomu prsu, u metastatického nádoru prsu či v rámci profylaxe vzniku zhoubného nádoru prsu u vysoce rizikových skupin žen. **Cíl:** Zabýváme se vlivem hormonálních preparátů na vznik karcinomu prsu jak u žen s vrozenou predispozicí, tak bez ní. Faktory jako pozitivní rodinná anamnéza, zvýšená denzita prsní tkáně, atypická hyperplazie prsu a předchozí radioterapie na oblast hrudníku zvyšují riziko vzniku karcinomu více než 4krát, zatímco hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie představují méně než dvojnásobné či vůbec žádné zvýšení (RR 0,96–1,6). Zabýváme se bezpečností a možnostmi užívání hormonálních preparátů po ukončené léčbě karcinomu prsu v pre- i postmenopauze. U žen s karcinomem prsu v premenopauze definujeme fertilitu šetřící možnosti před aplikací chemoterapie – kryokonzervace embryí, oocytů v metafázi II nebo ovariální tkáně. Simultánní aplikace GnRH agonistů může ochránit ovariální funkci před gonadotoxickou chemoterapií. Zabýváme se vlivem tamoxifenu na gynekologické orgány. U premenopauzálních žen užívajících tamoxifen není zvýšené riziko vzniku karcinomu děložního těla, u postmenopauzálních je riziko po pěti letech užívání 2–3krát zvýšené. Transvaginální sonografie není vhodná ke screeningovému vyšetřování za účelem detekce patologie dutiny děložní při léčbě tamoxifenem. U těchto žen se řídíme symptomatologií. Hysteroskopie je zlatým standardem k vyšetření dutiny děložní u symptomatických postmenopauzálních pacientek léčených tamoxifenem. **Závěr:** Práce shrnuje současné znalosti v oblastech, kde se prolíná onkologická a gynekologická péče o pacientky s karcinomem prsu. Má napomoci k většímu porozumění a prohloubení spolupráce mezi klinickými onkology a onkogynekology ve prospěch našich společných pacientek.

Klíčová slova

adjuvantní hormonální terapie – fertilitu šetřící postupy – GnRH analogy – hormonální antikoncepce – hyperplazie endometria – hormonální substituční terapie – karcinom prsu – tamoxifen

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

This work was supported by the Czech Ministry of Health – RVO (FNBr, 65269705).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

Onkogynekologické centrum
Gynekologicko-porodnická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: vit.weinberger@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 6. 6. 2016

Přijato/Accepted: 22. 7. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016357>

Summary

Background: This paper summarizes current knowledge about clinically important aspects of gynecological care in female breast cancer patients. Despite the overall positive acceptance of oral contraceptives and hormone replacement drugs, hormone therapy may raise fears of developing breast cancer. Specifics of gynecological care of fertile patients are discussed as these patients face ovarian failure when undergoing oncological treatment of breast cancer. Tamoxifen is used in adjuvant therapy of breast cancer, in metastatic breast cancer or as prophylaxis of breast cancer in high-risk patients. **Aim:** We aim to study the influence of hormonal treatment on breast cancer development in women with and without congenital predisposition. The main risk factors for developing breast cancer are family history, increased density of breast tissue, atypical hyperplasia of the breast and previous radiotherapy to the chest area. All these factors increase the relative risk of cancer more than four times. Contraceptives and hormone replacement therapy show generally less than two-fold or no increase at all (RR 0.96–1.6). We concentrate with safety of hormonal therapy in breast cancer patients after they finish breast cancer treatment in pre- and postmenopausal period. We discuss fertility-sparing methods for preservation of ovarian function due to oncological treatment. Those methods are cryopreservation of embryos, oocytes in metaphase II and ovarian tissue. Simultaneous administration of GnRH agonists may protect ovarian function before gonadotoxic chemotherapy. We describe in detail the effects of tamoxifen on gynecological organs in both pre- and postmenopausal women in relation to the potential risk of developing secondary malignancy. In premenopausal women, tamoxifen has no increased risk of cancer of the uterine body. In postmenopausal patients, the risk after five years of tamoxifen is increased 2–3 times. Transvaginal sonography is not the screening tool for detection of the pathology in the uterine cavity during tamoxifen therapy, and so we only recommend looking for symptoms. Hysteroscopy is the golden standard for the examination of the uterine cavity in symptomatic postmenopausal patients using tamoxifen. **Conclusion:** This paper summarizes the current knowledge in areas where oncological and gynecological cares for breast cancer patients mingle. It should lead to greater understanding and deepening cooperation between clinical oncologists and oncogynecologists for the benefit of our patients.

Key words

adjuvant hormonal therapy – fertility preservation – GnRH analogs – contraceptives – endometrial hyperplasia – hormone replacement therapy – breast neoplasm – tamoxifen

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem u žen. Incidence onemocnění stále narůstá. Naopak mortalita od poloviny 90. let minulého století stagnuje, až mírně klesá. V roce 2013 dosáhl počet nově diagnostikovaných zhoubných nádorů prsu u žen v ČR počtu 7 140. To představuje více než 133 nádorů na 100 000 žen. V roce 2013 zemřelo na karcinom prsu 1 845 žen, což je téměř 35 úmrtí na 100 000 žen. Při stále rostoucí incidenci karcinomu prsu a stagnující či mírně klesající mortalitě na něj je nevyhnutelným důsledkem tohoto trendu zvyšování prevalence, tedy počtu žijících žen, u kterých byl v minulosti diagnostikován a léčen karcinom prsu. V roce 2013 dosáhla prevalence 74 348 žen a ve srovnání s rokem 2003 (44 981 žen) tak vzrostla v ČR o 65 %. Nejvíce zhoubných nádorů prsu je diagnostikovaných ve věkové kategorii 60–69 let, ale více než 37 % všech nemocných je v produktivním věku mladších než 60 let [1]. Léčba karcinomu prsu je komplexní. K jednotlivým modalitám léčby patří chirurgie, radioterapie, systémová léčba chemoterapií, hormonální léčba a cílená biologická léčba. Chemoterapie je u žen ve fertilním věku zodpovědná za rozvoj předčasného ovariálního selhání (premature ovarian failure – POF),

s důsledky jako vznik sterility, nástup předčasné menopauzy s projevy neurovegetativního klimakterického syndromu a zvýšení rizika vzniku osteopenie, osteoporózy a kardiovaskulárních chorob [2]. Adjuvantní hormonoterapie tamoxifinem může způsobovat vedlejší nežádoucí účinky, z nichž nejzávažnějším je riziko onemocnění karcinomem děložního těla. Cílem článku je se zabývat problematikou karcinomu prsu z pohledu gynekologa. Podáváme recentní přehled o rizicích užívání hormonální antikoncepce (HAK) a hormonální substituční terapie (hormone replacement therapy – HRT) v souvislosti s rizikem vzniku karcinomu prsu. Zabýváme se možnostmi užívání hormonálních preparátů po ukončení léčbě karcinomu prsu v pre- i postmenopauze. Jsou probrána specifika gynekologické péče o pacientky ve fertilním věku, u kterých dochází v rámci onkologické léčby ke vzniku POF. Jsou definovány dostupné možnosti prevence vzniku POF a zachování si možnosti budoucí fertility. Podrobně se zabýváme jak farmakologickou profylaxií, tak možnostmi uchování fertility v rámci využití metod asistované reprodukce. V článku se podrobně zabýváme vlivem tamoxifenu na gynekologické orgány v pre- i postmenopauze v souvislosti s možným rizikem

vzniku sekundární malignity. Článek reflektuje nejnovější doporučení stran gynekologické péče o pacientky s karcinomem prsu.

Karcinom prsu – HAK a HRT

I přes celkové pozitivní přijetí HAK a HRT může hormonální léčba vzbuzovat obavy ze vzniku zhoubného nádorového onemocnění prsu. Hlavními rizikovými faktory vzniku karcinomu prsu jsou pozitivní rodinná anamnéza, zvýšená denzita prsní tkáně, atypická hyperplazie prsu a předchozí radioterapie na oblast hrudníku (především ve věku 10–24 let). Tyto všechny faktory zvyšují relativní riziko (RR) vzniku karcinomu více než 4krát. Ostatní faktory vč. endogenních a exogenních hormonů působí s relativně nižším nárůstem rizika a představují méně než dvojnásobné zvýšení [3]. Cílem kapitoly je poskytnout aktuální pohled na problematiku hormonální terapie ve vztahu k hrozbě vzniku či recidivy karcinomu prsu. Zásadní v této problematice je kvalitní poradenství ženám, které se obrátí pro odbornou radu a pomoc na svého gynekologa či klinického onkologa.

Vliv HAK na vznik karcinomu prsu

Experimentální údaje naznačují, že by estrogen mohl hrát negativní roli při vzniku

karcinomu prsu. Estrogeny podporují rozvoj prsní tkáně a vykazují přímé i nepřímé proliferální účinky na kultivovaných buňkách rakoviny prsu. Progestiny jsou schopné se vázat na různé steroidní receptory, progesteron je metabolizován na působky s různou biologickou aktivitou, mnohdy protichůdnou ve smyslu proliferální a antiproliferální [4,5]. Ve většině dosud publikovaných velkých studií nezvyšuje HAK riziko vzniku karcinomu prsu. Ve studiích, které referovaly malé navýšení RR vzniku zhoubného nádoru prsu, negativní účinek HAK vymizel velmi rychle po ukončení jejího užívání. Jako nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik karcinomu prsu v souvislosti s užíváním HAK se jeví časný začátek jejího užívání před porodem prvního dítěte, neboť podané hormony mohou negativně dlouhodobě působit na méně diferencovanou prsní tkáň. Studie hodnotící vlivy HAK na ženy jsou dlouhodobé, observační a většina jich začala v době tzv. vysokodávkované HAK, kdy preparáty obsahovaly ≥ 50 mg ethinyl estradiolu. Jediná norská studie referovala o přímé souvislosti mezi obsahem estrogenu a rizikem karcinomem prsu, zůstává však jedinou studií s tímto výsledkem [6]. Ostatní studie sledující aplikační formu HAK či její konkrétní složení (preparát a dávku) neprokázaly vliv na zvýšení rizika onemocnění karcinomem prsu [7–9].

Vliv HRT na vznik karcinomu prsu

Ženy, které onemocněly karcinomem prsu v postmenopauze, mají vyšší hladinu endogenního estrogenu v krvi, ten je prokázaným rizikovým faktorem vzniku zhoubného nádoru prsu [10]. Každý rok od průměrného věku menopauzy v populaci, co žena zůstává v premenopauze, se riziko vzniku karcinomu prsu zvyšuje o 2,8 %, při užívání HRT se zvedá ročně o 2,3 % [11]. Riziko rapidně klesá k nule po vysazení HRT. Na druhé straně má karcinom prsu u uživatelů HRT lepší prognózu, nádor je dobře diferencovaný, lymfatické spádové uzliny častěji negativní a pacientky dosahují delšího přežití [12,13]. V rozsáhlé studii Million Women Study bylo prokázáno vyšší riziko pro vznik karcinomu prsu u uživatelů HRT RR 1,66 (95% CI

1,58–1,75) a pro úmrtí na karcinom prsu RR 1,22 (95% CI 1,00–1,48). Po ukončení užívání HRT nebylo detekováno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu RR 1,01 (95% CI 0,94–1,09) nebo úmrtí na něj RR 1,05 (95% CI 0,82–1,34). Incidence karcinomu prsu byla zvýšena nejmeně u skupiny žen užívajících čistě estrogenní substituční terapii RR 1,30 (95% CI 1,21–1,40), více pak u uživatelů tibololu (steroidní hormon s kombinovaným estrogenním, gestagenním a slabým androgenním účinkem, nízkým vlivem na prsní žlázu) RR 1,45 (95% CI 1,25–1,68). Největší riziko vzniku karcinomu prsu je u uživatelů estrogen-gestagení hormonální substituční terapie RR 2,00 (95% CI 1,88–2,12). RR vzniku karcinomu prsu se liší i v závislosti na aplikační formě HRT, kde perorální forma představuje RR 1,32 (95% CI 1,21–1,45), transdermální RR 1,24 (95% CI 1,11–1,39) a implantace čistě estrogenního depotního preparátu RR 1,65 (95% CI 1,26–2,16). Se vzrůstající délkou užívání HRT roste i riziko vzniku karcinomu prsu, kdy 10leté užívání čistě estrogení HRT představuje navíc pět karcinomů a užívání kombinované substituční terapie navíc 19 karcinomů na 1 000 uživatelů [14].

HAK u žen s karcinomem prsu

Dle stávající praxe je v době diagnózy hormonálně závislého karcinomu prsu pacientce doporučeno okamžité ukončení užívání HAK. Vysazení HAK by měl předcházet pohovor pacientky s ošetřujícím gynekologem a onkologem, kdy jsou s pacientkou probírány jak nehormonální kontracepční metody, tak diskutovány metody umožňující zachovat fertilitu i po ukončení onkologické léčbě (zamražení ovariální tkáně, zamražení oocytů, zamražení embryí, protekce gonád GnRHa). Nejsou studie, které by prokázaly bezpečnost pokračování HAK u diagnostikovaného hormonálně dependentního karcinomu prsu. Otěhotnění po nepromyšleném vysazení HAK je v dané situaci diagnostikovaného karcinomu prsu nežádoucí [15]. Kromě méně spolehlivé bariérové antikoncepce je z bezpečných a spolehlivých kontracepčních metod na zvážení zavedení nehormonálního intrauterinního tělíska s mědí. U žen neplánujících

další těhotenství je na prvním místě zvážení sterilizace formou salpingektomie, či sterilizace partnera formou vazektomie [16]. Ani po pěti letech od stanovení diagnózy karcinomu prsu a bez známek aktivity onkologického onemocnění nejsou data o bezpečnosti znovu nasazení HAK a teoretická či prokázaná rizika převažují nad jejím benefitem.

HRT u žen s karcinomem prsu

Léčba neurovegetativního klimakterického syndromu může být u pacientek s karcinomem prsu problematická. Především u vazomotorických symptomů se u dvou třetin pacientek jeví účinné podání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Systémová hormonální substituce je u pacientek s karcinomem prsu kontraindikována a musí být zvážována přísně individuálně [17]. Dvě studie, které zkoumaly možnost podání hormonální substituce tibololem u žen po léčbě pro karcinom prsu, byly předčasně ukončeny pro nárůst recidiv. Nízkodávkovaná vaginálně aplikovaná estrogení substituce je mnohými považována za bezpečnou; určité opatrnosti je třeba u uživatelů inhibitorů aromatáz, kde byly pozorovány vyšší systémové hladiny estrogenů i při vaginálním podání [18,19].

Hormonální léčba u žen s potenciálním rizikem rozvoje karcinomu prsu

Ve většině dosud publikovaných velkých studií nezvyšuje HAK riziko vzniku karcinomu prsu. Pro gynekologa a lékaře zabývajících se péčí o rizikové zdravé ženy je důležité vědět, zda HAK zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu u žen s primárně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu.

Benigní onemocnění prsu

Nejčastějším benigním onemocněním prsu je fibroadenom. Ten sám o sobě nezvyšuje riziko vzniku zhoubného nádoru prsu. Fibrocystická nemoc s proliferativní lézí je spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu a atypická hyperplazie je považována za prekancerózu s významným zvýšením rizika karcinomu prsu (RR 4–6). Bylo publikováno několik studií, jejichž závěrem je, že

HAK svoji délkou užívání snižuje přímo úměrně výskyt benigních onemocnění prsu – fibroadenomu a fibrocystické nemoci [20,21]. Některé studie ukázaly, že ochranný efekt HAK ale neplatí u lézí, které již vykazují proliferativní aktivitu, u těch je riziko zvratu v karcinomu při užívání HAK zvýšeno [22,23].

Pozitivní rodinná anamnéza pro karcinom prsu

Důležitou otázkou je, zda HAK zvyšuje riziko onemocnění karcinomu prsu u žen, které mají v první či druhé příbuzenské linii rodinného příslušníka nemocného karcinomu prsu bez prokázané rodinné hereditární zátěže. Data jsou kontroverzní z důvodu nedostatečně velkých souborů pacientek, nekonzistentní a nehomogenní populace zařazené do studií a z důvodu odlišných definicí rodinné anamnézy [24]. Byly publikovány tři velké souhrnné studie, které neprokázaly statisticky významný rozdíl v incidenci rakoviny prsu u žen majících v rodině příbuzného s invazivním karcinomu prsu a užívajícího HAK [25–27]. Na druhé straně byly publikovány dvě studie, které ukázaly zvýšené riziko onemocnění karcinomu prsu RR 3,3 (95% CI 1,6–6,7) u žen, které mají v první linii příbuzného s rakovinou prsu [28,29]. U žádné z výše zmíněných studií nebyl znám *BRCA* statut sledovaných pacientek.

HAK u žen s *BRCA1* a *BRCA2* mutací

Zdravé ženy, nosičky mutace v genu *BRCA1* nebo *BRCA2*, jsou celoživotně nejvíce ohroženy vznikem karcinomu prsu a vaječníku. Riziko karcinomu prsu stoupá od 20. roku života žen, riziko onemocnění karcinomu ovaria začíná dramaticky stoupat od 35.–40. roku života u *BRCA1* pozitivních žen, u *BRCA2* pozitivních od 50. roku života. S rostoucím věkem dominuje riziko onemocnění karcinomu prsu. HAK u těchto žen má zásadní protektivní vliv na vznik karcinomu ovaria. *BRCA1* či *BRCA2* mutované pacientky mohou užívat HAK s tím, že se mírně zvyšuje riziko (RR 1,2–4,3) onemocnění karcinomu prsu [30,31]. Nebyl popsán rozdíl v efektu různých preparátů, ani vliv odlišných hladin es-

trogenů v různých preparátech HAK. Volba preparátu je tedy v závislosti na toleranci pacientky, případně na žádoucích pozitivních vedlejších efektech. Zároveň bychom vždy měli zvážit jinou možnost spolehlivé antikoncepce, především nitroděložní tělíčko, které je dnes již k dispozici i pro ženy, které ještě nerodily.

Menopauzální příznaky a jejich management u *BRCA* pozitivních žen

Existuje zatím jediná studie, která hodnotí krátkodobé podání hormonální substituce (HRT nebo estrogen replacement therapy – ERT) zdravým nosičkám mutací po adnexektomii [32] a považuje ji za bezpečnou za podmínky vysazení HRT ve věku předpokládané menopauzy, tj. kolem 50. roku života. Vzhledem k nedostatku studií je dobré poučit pacientky o tom, že užívání HRT po profylaktické operaci je relativně bezpečné, mohlo by však nepatrně snížit benefit redukce rizika karcinomu prsu. Při ponechání dělohy je třeba, aby byla pacientka substituována kombinovanou léčbou (estrogen + gestagen), event. lze kombinovat i nitroděložní tělíčko s obsahem gestagenu a estrogenní substituci. Po hysterektomii je dostatečná čistě estrogenní substituce. Vždy začínáme nejnižší dávkou a případně ji stupňujeme do potlačení příznaků menopauzy. U postmenopauzálních žen bylo popsáno významnější zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu u uživatelky kombinované HRT ve srovnání s užívatelkami čistě estrogenní léčby [33]. Tyto závěry však nelze vztahovat na ženy s arteficiální menopauzou, a navíc nebyl tento efekt u *BRCA* pozitivních žen užívajících HRT po profylaktické adnexektomii potvrzen [34].

Karcinom prsu – gonadotoxická chemoterapie a fertilitu šetřící metody

Adjuvantní chemoterapie a hormonoterapie tamoxifenem zlepšila celkové přežití (overall survival – OS) a interval bez nemoci, ale zároveň zvýšila riziko vzniku POF se všemi důsledky, jako jsou sterilita a předčasná menopauza s rozvojem neurovegetativního klimakterického syndromu. POF je spo-

jené s amenorrhoeou, změnami hladin sérových markerů funkce ovariální tkáně (vzestup folikulostimulačního hormonu – FSH, luteinizačního hormonu a pokles estradiolu a antimüllerianského hormonu), sterilitou pacientky – tedy nemožností otěhotnět. V důsledku projevů neurovegetativního klimakterického syndromu dochází k dalšímu snížení kvality života, pacientky jsou ohroženy předčasně vznikem osteopenie, osteoporózy a rozvojem kardiovaskulárních chorob [2]. Riziko POF po léčbě chemoterapií se pohybuje v rozmezí 10–95 % a koreluje s věkem pacientky, typem a kumulativní dávkou chemoterapie. Kombinace chemoterapeutik cyklofosfamid, doxorubicin (adriamycin) a fluorouracil (režim CAF) je výrazně gonadotoxická, u pacientek starších 40 let vyvolá POF u 80 % z nich. Naopak u pacientek mladších 30 let bude při stejném chemoterapeutickém režimu riziko POF jen 20 % [35]. Mezi nejvíce gonadotoxická chemoterapeutika v léčbě karcinomu prsu patří alkylační činidla – cyklofosfamid [35]. Chemoterapeutika vykazující střední gonadotoxicitu jsou karbopaltina, adriamycin a taxany. Nízce gonadotoxické preparáty jsou vinorelbin, kapecitabin a 5-fluorouracil [35]. Chemoterapie působí toxicky na ovariální tkáň několika mechanismy. Jedná se o přímou apoptózu primordiálních folikulů, zvýšenou aktivaci primordiálních folikulů následovanou jejich deplecí, poškození stromatu vaječníku a angiotoxický účinek chemoterapie. Tím dojde nepřímo ke ztrátě primordiálních folikulů [36,37]. Onkofertilita se jako nová specializace a obor dynamicky rozvíjí v posledním desetiletí, věnuje se metodám umožňujícím zachování fertility při a po ukončené onkologické léčbě. Mezi postupy zachovávající fertilitu při současné indikaci gonadotoxické chemoterapie v rámci komplexní léčby karcinomu prsu u pacientek ve fertilním věku patří kryokonzervace embryí, kryokonzervace oocytů v metafázi II, kryokonzervace ovariální tkáně [38]. Další metodou volby je aplikace GnRHa v období 7–14 dní před zahájením chemoterapie za účelem navození prepubertálního hormonálního stavu organismu a pokračování v dané léčbě simultánně po dobu

podávané gonadotoxické léčby za účelem prevence rozvoje POF [38,39]. Žádný z výše zmíněných a navržených postupů není ideální a žádný nezaručuje budoucí plodnost u přeživších pacientek.

Kryokonzervace embryí

Umělé oplodnění (*in vitro* fertilization – IVF) s následnou kryokonzervací embrya je nejvíce zavedená metoda zachování budoucí fertility u žen, které mají partnera či manžela. Metoda může vyžadovat odložení chemoterapie o 10–14 dní a není variantou volby pro mladé ženy bez partnera [38–40]. Proces IVF může ženě přinést určitá rizika – vznik ovariálního hyperstimulačního syndromu (0,5–5 %) a riziko pelveoperitonitidy po odběru oocytů (0,5–1 %). Nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi pacientkami s karcinomem prsu podstupujícími stimulaci a kontrolní zdravou skupinou žen s ohledem na celkovou spotřebu gonadotropinů nutných ke stimulaci, nebyl shledán ani rozdíl v počtu odebraných oocytů (12,4 vs. 10,9) a počtu vzniklých embryí (6,6 vs. 7,1) [40]. Kumulativní míra otěhotnění (pregnancy rate) na embryotransfer je srovnatelná pro pacientky s nádorovým onemocněním a zdravou kontrolní skupinou – 37 vs. 43 % [40]. Pacientky ve skupině s karcinomem prsu měly vzhledem k vyššímu výskytu dvojčet po metodách IVF vyšší pravděpodobnost narození živého dítěte (44 vs. 14 %; $p = 0,035$) [40]. U pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu by měl být součástí stimulačního protokolu i inhibitor aromatázy k redukci sérových hladin estradiolu a minimalizaci růstu nádorových buněk pod vlivem vysoké hladiny estrogenu během stimulace [40,41]. K prevenci vzniku hyperstimulačního syndromu je namísto aplikace lidského choriového gonadotropinu k dozrání folikulů zařazen do stimulačního protokolu GnRHa [40–43]. K zabránění oddálení začátku aplikace chemoterapie se zahajuje kontrolovaná stimulace ovarií v kterýkoliv den menstruačního cyklu pomocí gonadotropinů, a to i v luteální fázi [38,41].

Kryokonzervace oocytů

Již několik posledních let není kryokonzervace oocytů považována za ex-

perimentální metodu zachování fertility [39,44,45]. Velkou předností kryokonzervace neoplozených oocytů je použitelnost pro mladé pacientky bez partnera. Díky rostoucí úspěšnosti cyklů umělého oplodnění z kryokonzervovaných oocytů získává tato metoda na popularitě. Budoucí plodnost a pravděpodobnost početí je závislá na počtu získaných a zamražených zralých oocytů [38,39,44,45].

Kryokonzervace ovariální tkáně

Kryokonzervace ovariální tkáně a následná transplantace je stále považována za experimentální metodu zachování plodnosti onkologických pacientek [38,39,44,45]. Jedná se o jedinou metodu volby zachování fertility u prepubertálních dívek. Největším problémem této metody je dosud ne zcela optimálně technologicky zvládnutý proces *in vitro* maturace oocytů ze stadií primordiálních folikulů. Dosud je referováno 40 zdravých novorozenců po transplantaci zamražené ovariální tkáně. Nejedná se o jednoznačně bezpečnou a úspěšnou techniku zachování budoucí fertility. Chirurgický zákrok (obvykle laparoskopická biopsie ovaria nebo ooforektomie) v celkové anestezii představuje malé, ale jistě existující zdravotní riziko pro pacientku. Po rozmrazení ovariální tkáně a její ortopické implantaci jsou hlášeny velmi nízké úspěšnosti IVF v důsledku výrazného zvýšení rizika výskytu prázdných folikulů (29 %), abnormálních a nezralých oocytů (38 %) a celkově je uskutečněn jen malý počet embryotransferů (24 %) [46]. Transplantovaná ovariální tkáň může být příčinou recidivy základního onemocnění u pacientek s hematologickými malignitami. *In vitro* maturace primordiálních folikulů do stadia fertilizovatelných oocytů v metafázi II má do budoucna obrovský potenciál. V současné době má ale zatím mnoho technologických překážek, které je nutné překonat, a není tedy v současnosti pro klinickou praxi dobrou variantou volby [38]. Hlavní výhodou ovariální kryokonzervace je schopnost zachovat rezervoár folikulů pro budoucnost, kdy bude možné pomocí *in vitro* maturace získat oocyty schopné oplodnění.

GnRHa

I přes mnoho kontroverzí o efektu a účinnosti jsou GnRHa široce užívány v klinické praxi ve snaze o minimalizaci nežádoucích gonadotoxických účinků systémové chemoterapie. GnRHa jsou dostupné, relativně levné, se snadným aplikačním schématem a u pacientek s karcinomem prsu jsou podávána pod heslem „je lépe předejít POF, než jej léčit!“ GnRHa navodí prepubertální hormonální stav za účelem zabránění vzniku POF u pacientek ve fertilním věku [38,39,47]. GnRHa způsobí po počátečním flare-up efektu desenzibilizaci GnRH receptorů na gonadotropiny vylučované hypofýzou. Tím inaktivují endogenní pulzativní vylučování gonadoliberinů a jsou příčinou vzniku hypogonadotropního endokrinního prostředí jako v prepubertě [38,39,47]. Vznikne hypoestrinní stav a jeho nežádoucím účinkem je vznik menopauzálních příznaků – návaly horka, vaginální suchost, poruchy spánku. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je osteopenie a osteoporóza v případech, kdy léčba trvá déle než šest měsíců. Příznaky menopauzy vyvolané léčbou GnRHa jsou častější u starších žen (> 35 let). Detailní mechanismus protekce ovarií není dosud exaktně objasněn. Existuje několik teorií jejich působení. GnRHa simulují hypogonadotropní hormonální stav (prepubertu) organismu, sekundárně snižují ovariální perfuzi díky nízké hladině estrogenů, vykazují přímý účinek na buňky ovaria. Dalším mechanismem účinku může být up-regulace anti-apoptotických molekul, jako je sfingosin-1-fosfát a ochrana ovariálních zárodečných kmenových buněk [38,48]. Primordiální a primární folikuly nejsou závislé na stimulaci gonadotropiny, nemají FSH receptory, ale již pokročilejší antrální folikuly vykazují závislost na gonadotropinech a parakrinním způsobem mohou ovlivňovat růst primordiálních a primárních folikulů. Gonadotoxický účinek chemoterapie způsobuje smrt folikulů, následně dochází ke snížení hladiny estrogenu a inhibinu, což způsobí elevaci FSH a tím vstoupí ovarium do neřízené apoptózy (burn-out teorie) [38,48–50]. GnRHa snižují hladinu FSH, a tedy mají za následek snížení ná-



Obr. 1. Subendometriální edém stromatu a cystická přeměna endometria imitující hyperplazii při transvaginálním sonografickém vyšetření (TVUS) u pacientky užívající tamoxifen.

boru primordiálních folikulů a minimalizují „vyhoření vaječníků“ [38,48–50].

K dnešnímu dni bylo publikováno více než 20 studií (vč. pěti prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií), ve kterých bylo referováno celkem přes 2 000 pacientek léčených GnRHa souběžně s chemoterapií se statisticky významným poklesem rozvoje POF v rameni s GnRHa [38,48,51,52]. U pacientek léčených GnRHa paralelně s chemoterapií je pregnancy rate 19 % a jsou zachovány jejich cyklické ovariální funkce oproti skupině bez GnRHa (91 vs. 41 %) [38,52]. Existuje naopak dosud osm studií, které referují přes 500 pacientek s výsledky, které ukazují, že GnRHa nemají vliv na zabránění rozvoje POF. Jedním z argumentů pro nefunkčnost GnRHa v protekci ovariální tkáně je, že u 8 % pacientek prepubertálního věku vystavených gonadotoxické chemoterapii se rozvine POF před 40. rokem života [53,54] oproti běžné populaci (POF před 40. rokem života s incidencí pod 1 %). Ve skutečnosti ale tento údaj naopak potvrzuje funkčnost protekce GnRHa, neboť z publikovaných studií vyplývá, že ve skupině s analogy dojde k POF v 7–13 % (nasimulované prepubertální hormonální prostředí), naopak bez agonistů při

chemoterapii dojde k POF ve 30–60 % případů [38].

Dosud 11 metaanalýz potvrdilo vliv GnRHa na redukcii vzniku POF u onkologických pacientek [38,51,52]. V rameni s GnRHa byla o 68 % vyšší míra zachování ovariální funkce (RR 1,68; 95% CI 1,34–2,1), pregnancy rate 22 vs. 14 % v rameni bez agonisty (RR 1,65; 95% CI 1,03–2,6) [52]. Slabinou studií hodnotících účinek GnRHa je jejich heterogenita. Jsou v nich hodnoceny dohromady pacientky s karcinomem prsu, ovaria, Hodgkinovým lymfomem či jinou hematologickou malignitou. Studie míchají hormonálně dependentní a independentní nádory, různé chemoterapeutické režimy a skupiny pacientek s adjuvantní hormonoterapií tamoxifenem či bez ní. Ve studiích jsou rovněž uváděny různé definice POF a hodnocení efektu GnRHa dle příznaků POF, dle nástupu menzes, dle pregnancy rate.

Preimplantační genetická diagnostika u BRCA pozitivních zdravých žen

Hereditární mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* patří mezi monogenně podmíněné dispozice s neúplnou penetrancí a pozdější manifestací klinických symptomů. Nosičkám či nosičům mutací genů *BRCA1* nebo *BRCA2* však lze nabídnout preimplantační genetickou diagnostiku

(PGD), tedy metodu založenou na selekci *in vitro* fertilizovaných oocytů, resp. vzniklých embryí, která je obecně eticky akceptována [42]. Příprava vlastního vyšetření pro konkrétní pár, vyvinutí sond pro PGD, ale vyžaduje určitou dobu (zpravidla 6–9 měsíců).

Karcinom prsu – adjuvantní hormonální léčba a její vedlejší účinky

Přibližně 70–80 % karcinomů prsu exprimuje v době diagnózy estrogenové a/nebo progesteronové receptory, které jsou dnes nejdůležitějším a jediným standardně vyšetřovaným prediktivním faktorem pro hormonální léčbu. Se zvyšujícím se věkem pacientek roste procento nádorů s pozitivními estrogenovými receptory (ER) [55]. Výsledky klinických studií opakovaně potvrdily přínos adjuvantní hormonální léčby, do které patří selektivní modulátory ER (tamoxifen), inhibitory aromatázy a GnRHa. Indikace a typ hormonální terapie závisí na pozitivitě steroidních receptorů v tumoru, menopauzálním stavu ženy, individuální snášenlivosti a kontraindikacích konkrétních preparátů.

Tamoxifen

Tamoxifen byl vyvinut v 60. letech minulého století jako kontraceptivum. V roce 1971 se ale zjistilo, že způsobuje ovulaci u sterilních pacientek s anovulačními cykly. Tamoxifen působí jako selektivní modulátor ER, na které má agonistický či antagonistický vliv. Tato jeho vlastnost je dána specifickým působením na nejméně dva druhy ER, které jsou v různém poměru zastoupeny v tkáních a orgánech člověka. Tamoxifen se užívá v adjuvantní terapii karcinomu prsu, dále metastatického nádoru prsu i v rámci profylaxe vzniku zhoubného nádoru prsu u vysoce rizikových skupin žen [56]. I přes vedlejší a nežádoucí účinky výhody tamoxifenu v léčbě rakoviny prsu převažují nad riziky [57,58]. Pacientky musejí být informovány o nežádoucích účincích.

Tamoxifen a jeho vliv na ženské orgány

Tamoxifen působí na ženské orgány – pochvu, dělohu, ovaria – a může být

příčinou vzniku patologie v těchto orgánech. U žen v pre- i postmenopauze má tamoxifen jak agonistický, tak i antagonistický účinek na poševní sliznici, vyvolává pocity suchosti v pochvě, dyspareunii. U poloviny premenopauzálních pacientek menstruace zeslábně, až zcela vymizí. Nejčastějším nálezem při dlouhodobém užívání tamoxifenu je benigní polyp v děložním těle, a to zvláště u postmenopauzálních pacientek [59,60]. Polypy se vyskytují s incidencí 8–36 % oproti běžné populaci, kde jsou zastoupeny v 0–10 % [61,62]. Polypy vzniklé působením tamoxifenu jsou v průměru větší – až 5 cm, v běžné populaci se velikost polypu pohybuje mezi 0,5 a 3,0 cm. Tamoxifen je původcem vzniku endometriální cystické atrofie. Jedná se o stav, kdy se endometrium sestává z fibrózního stromatu a atrofické sliznice tvořené mnohočetnými cystami (obr. 1) [63]. Dosud se přesně neví, zda cysty vznikají z endometria či mají počátek subendometriálně, ve stromatu [64]. Endometriální žlázy se často vchlipují do myometria a vytvářejí v ultrazvukovém obraze dojem adenomyózy. Není jasné, zda se jedná o skutečnou adenomyózu či jen její obraz. Cystické formace nejsou prekancerózou a ani se v ni nevyvíjejí [63]. Několik studií poukazovalo na nárůst velikosti myomů v důsledku léčby tamoxifenem v postmenopauze [65]. Histologicky ale nebyla potvrzena žádná změna ve složení, ani nebyly detekovány premaligní či maligní léze v myomech [65,66]. Incidence endometriální hyperplazie je u pacientek s tamoxifenem zvýšená na 1,3–20 %. Hyperplazii endometria rozeznáváme bez atypií či s atypiemi a dále ji rozdělujeme na simplexní nebo komplexní [67,68]. U pacientek s nálezem endometriálních atypií je popsána progresse do karcinomu až v 22 %, naopak při hyperplazii bez atypií je progresse v karcinom jen ve 2 % případů [69]. Pre- i postmenopauzální ženy mají vyšší riziko tvorby ovariálních cyst [70]. Nebyl nikdy dokumentován vliv tamoxifenu na vznik karcinomu ovaria ani u *BRCA* pozitivních pacientek [71].

Největší obavy z užívání tamoxifenu postmenopauzálně plynou ze zvýšení rizika vzniku atypií a následně karcinomu

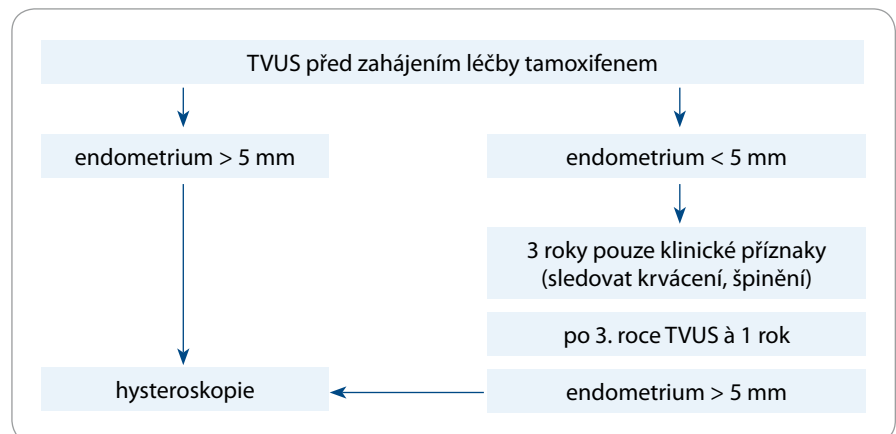


Schéma 1. Varianta sledování tloušťky endometria pomocí transvaginální sonografie (TVUS) u žen s karcinodem prsu v postmenopauze při léčbě tamoxifenem.

děložního těla. Naproti tomu inhibitory aromatáz nezpůsobují vznik hyperplazie a následně karcinomu děložního těla. Mnoho studií potvrdilo, že karcinomy dělohy v souvislosti s tamoxifenem jsou až v 80 % prognosticky příznivé, endometroidní, dobře diferencované [60]. Jen kazuisticky je dáván tamoxifen do souvislosti se vznikem high-grade karcinomu děložního těla [72]. Studie u 59 929 pacientek s karcinodem prsu ukázala zvýšení RR vzniku karcinomu dělohy u žen s tamoxifenem o 2,7 [73]. Bylo zkoumáno, zda při prodlouženém užívání tamoxifenu nad pět let nedojde k nárůstu jeho nežádoucích účinků. Ze závěrů studie ATLAS (Long Against Shorter) plyne, že riziko prodloužené léčby tamoxifenem nemá vliv na navýšení rizika vzniku karcinomu děložního těla a to zůstává setrvalé na RR 1,74 (95% CI 1,30–2,34; $p = 0,0002$), u plicní embolie je RR 1,87 (95% CI 1,13–3,07; $p = 0,01$). Ve studii ATLAS nebyla navýšena incidence cévní mozkové příhody RR 1,06 (95% CI 0,83–1,36; $p = 0,63$) a incidence ischemické choroby srdeční se snížila RR 0,76 (95% CI 0,60–0,95; $p = 0,02$). Kumulativní riziko onemocnění karcinodem endometria v letech 5–14 bylo 3,1 % u žen s kontinuálním užíváním tamoxifenu oproti 1,6 % kontrol (absolutní mortalita na nádor dělohy se zvýšila o 0,2 %) [74]. Studie aTTom (Adjuvant Tamoxifen – To Offer More) potvrdila rovněž setrvalé, nezvyšující se riziko vzniku karcinomu dělohy u pacientek užívajících tamoxifen po dobu 10 let oproti populaci (102 vs. 45 endometriální

karcinom, RR 2,20 (95% CI 1,31–2,34; $p < 0,0001$)). Bylo sledováno minimální navýšení v úmrtnosti na karcinom endometria 37 (1,1 %) vs. 20 (0,6 %) úmrtí (absolutní riziko navýšení je pouze 0,5 %; $p = 0,02$) [75].

Gynekologické kontroly pacientek s tamoxifenem

V ČR neexistuje oficiální doporučený postup péče o pacientky užívající tamoxifen. Mnoho gynekologů a onkologů si zve pacientky s tamoxifenem na pravidelné kontroly ve snaze časné detekovat vznikající patologii dutiny děložní při léčbě tamoxifenem pomocí transvaginální sonografie (TVUS) u pre- i postmenopauzálních žen. Tento koncept sledování se dle publikovaných studií nepotvrdil a neosvědčil. Vede k falešně pozitivním nálezům a indukuje nepotřebné biotické zákroky jako separované abraze a hysteroskopie [60]. Onkolog v návaznosti na to mění adjuvantní endokrinní léčbu, což může mít nežádoucí efekt z pohledu dlouhodobé onkologické bezpečnosti.

Většina lézí v dutině děložní spojených s tamoxifenem je benigních, bez známek atypií. Racionálním přístupem je zhodnotit dutinu děložní pomocí TVUS před nasazením tamoxifenu. V případě jakéhokoli patologického nálezu pak pacientku referovat k hysteroskopickému vyšetření dutiny děložní před nasazením tamoxifenu. Pokud je TVUS dutiny děložní v postmenopauze před zahájením léčby tamoxifenem bez detekce patologie, sliznice ≤ 5 mm, ostře ohraničená vůči myometriu, je nepravděpodobné, že by se

během následujících tří let u pacientky vyvinula atypická hyperplazie na podkladě působení tamoxifenu. Jakákoliv ultrazvuková kontrola během prvních tří let není jen z pohledu tamoxifenu racionální a indikovaná (schéma 1) [71]. Při pravidelných TVUS kontrolách endometria při léčbě tamoxifenem budeme u pacientek pozorovat endometriální a subendometriální změny ve smyslu cystické přeměny, edému stromatu, polypy a tyto nálezy budou imitovat endometriální hyperplazii [76–78].

Tamoxifen u premenopauzálních pacientek nezvyšuje riziko vzniku atypii či karcinomu těla dělohy ani ovaria. Postmenopauzální ženy jsou ve zvýšeném riziku po pěti letech užívání tamoxifenu, riziko je navýšeno 2–3krát. U postmenopauzálních žen s tamoxifenem bychom se měli řídit pouze symptomatologií. U postmenopauzálních žen krvácení, špinění nebo poševní výtok jsou symptomy ukazující na možný rozvoj patologie v dutině děložní [76,77]. Histologicky potvrzené atypické hyperplazie předchází až v 85 % krvácení z dělohy.

Hysteroskopie je zlatým standardem k detekci atypické hyperplazie se senzitivitou 97 %, specificitou 100 %, pozitivní prediktivní hodnotou (positive predictive value – PPV) 100 % a negativní prediktivní hodnotou (negative predictive value – NPV) 96 % [77]. Kytetáž, resp. separovaná abraze dělohy je místo hysteroskopie indikována jen v případě silného krvácení z dělohy jako hemostatický urgentní výkon [78,79]. TVUS ve sledování změn endometria při léčbě tamoxifenem vykazuje velmi nízkou přesnost v detekci atypické hyperplazie endometria. V postmenopauze hranice tloušťky ≤ 5 mm při TVUS vykazuje 100% senzitivitu v detekci slizniční patologie, ale jen 15% specificitu, PPV 4 % a NPV 100 %. Posunutím hranice na 10 mm získáme senzitivitu 84 %, specificitu 69 %, PPV 10 % a NPV 99 %. Studie Seoud et al [76] nenašla při léčbě tamoxifenem žádnou korelaci mezi patologií dutiny děložní a s výškou sliznice dle TVUS (pacientka s karcinomem dutiny děložní měla sliznici 3 mm). Patologie vždy korelovala s klinickými symptomy. TVUS se zaměřením na patologii dutiny děložní by měl být proveden vždy před za-

hájením léčby tamoxifenem a v případě klinických obtíží. TVUS není vhodný ke screeningovému vyšetřování za účelem detekce patologie dutiny děložní při léčbě tamoxifenem [79].

Závěr

Ženy s karcinomem prsu či se zvýšeným hereditárním rizikem vzniku karcinomu prsu představují širokou populační skupinu. Díky klesající mortalitě prevalence žen s karcinomem prsu v anamnéze v populaci neustále stoupá a za posledních 10 let vzrostla o 65 %. Péče o tyto pacientky je komplexní a podílí se na ní kromě klinického onkologa také onkogynekolog/senolog a ošetřující gynekolog. Organizace onkologické a onkogynekologické péče v ČR dovoluje soustředit většinu pacientek do specializovaných center s patřičným vybavením, a především odbornou erudicí. Předkládaná práce shrnuje současné znalosti v oblastech péče o ženy s karcinomem prsu, ve kterých se nejvíce prolínají výše zmíněné odbornosti, a měla by posloužit k většímu vzájemnému porozumění a prohloubení spolupráce mezi klinickými onkology a onkogynekology ve prospěch našich společných pacientek.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, Česká republika; 2005, [citováno 15. dubna 2016]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Zikán M. Hereditární syndromy. In: Cibula D, Petruželka L (eds). Onkogynekologie. Praha: Grada 2009: 614.
3. Cummings SR, Tice JA, Bauer S et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(6): 384–398. doi: 10.1093/jnci/djp018.
4. Medina D, Kittrell FS, Tsimelzon A et al. Inhibition of mammary tumorigenesis by estrogen and progesterone in genetically engineered mice. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2007; 1: 109–126.
5. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105(6): 844–850.
6. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(26): 2025–2032.
7. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF et al. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol* 2009; 169(4): 473–479. doi: 10.1093/aje/kwn360.
8. Shapiro S. Re: "A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer." *Am J Epidemiol* 2009; 170(6): 802–803; author reply 803–804. doi: 10.1093/aje/kwp245.
9. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8(6): 922–928.

10. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350(9084): 1047–1059. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08233-0.
11. Schairer C, Gail M, Byrne C et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 264–270.
12. Willis B, Calle E, Miracle-McMahill L et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7(4): 449–457.
13. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382): 419–427.
14. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(11): 1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8877.
15. Gonçalves V, Sehic I, Quinn G. Childbearing attitudes and decisions of young breast cancer survivors: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2014; 20(2): 279–292. doi: 10.1093/humupd/dmt039.
16. Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407): 453–455.
17. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): R13.
18. Kenemans P, Bundred J, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(2): 135–146. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3.
19. Ory H, Cole P, MacMahon B et al. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast diseases. *N Engl J Med* 1976; 294(8): 419–422.
20. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception* 2007; 76(6): 418–424.
21. LiVolsi VA, Stadel BV, Kelsey JL et al. Fibroadenoma in oral contraceptive users: a histopathologic evaluation of epithelial atypia. *Cancer* 1979; 44(5): 1778–1781.
22. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999; 82(2): 191–196.
23. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception* 2009; 80(4): 372–380. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.010.
24. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH et al. Oral contraceptives and breast cancer. A prospective cohort study. *JAMA* 1986; 255(1): 58–61.
25. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358(9291): 1389–1399.
26. Colditz AG, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(6): 365–371.
27. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284(14): 1791–1798.
28. Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2005; 16(9): 1059–1063.

29. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(2): 113–123.
30. Cibula D, Zikan M, Dusek L et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(8): 1197–1207. doi: 10.1586/era.11.38.
31. Rebbeck R, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7804–7810.
32. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progesterin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 573–587. doi: 10.1056/NEJMoa0807684.
33. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7804–7810.
34. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89(1): 27–42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.007.
35. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007; 110(10): 2222–2229.
36. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013; 5(185): 185ra62. doi: 10.1126/scitranslmed.3005402.
37. Blumenfeld Z, Katz G, Evron A. An ounce of prevention is worth a pound of cure: the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation. *Ann Oncol* 2014; 25(9): 1719–1728. doi: 10.1093/annonc/mdl036.
38. De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 2014; 384(9950): 1302–1310. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60834-5.
39. Cardozo ER, Thomson AP, Karmon AE et al. Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32(4): 587–596. doi: 10.1007/s10815-015-0428-z.
40. Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1266–1270. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1144.
41. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(11): 993–996. doi: 10.3109/09513590.2013.819083.
42. Quinn GP, Vadaparampil ST, Bower B et al. Decisions and ethical issues among BRCA carriers and the use of preimplantation genetic diagnosis. *Minerva Med* 2009; 100(5): 371–383.
43. Tomasi-Cont N, Lamberti M, Hulsbosch S et al. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients. *Breast* 2014; 23(5): 503–510. doi: 10.1016/j.breast.2014.05.024.
44. Dursun P, Doğan NU, Ayhan A. Oncofertility for gynecologic and non-gynecologic cancers: fertility sparing in young women of reproductive age. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92(3): 258–267. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.07.001.
45. Dolmans MM, Donnez J, Camboni A et al. IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue. *Hum Reprod* 2009; 24(11): 2778–2787. doi: 10.1093/humrep/dep289.
46. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010; 116(16): 2908–2914. doi: 10.1182/blood-2010-01-265751.
47. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14(6): 543–552. doi: 10.1093/humupd/dmn022.
48. Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15(6): 523–528. doi: 10.1097/MED.0b013e32831a46e9.
49. Roness H, Gavish Z, Cohen Y et al. Ovarian follicle burnout: a universal phenomenon? *Cell Cycle* 2013; 12(20): 3245–3246. doi: 10.4161/cc.26358.
50. Del Mastro L, Levaggi A, Giraudo S et al. Luteinising hormone releasing hormone agonists (LH-RHs) in premenopausal early breast cancer patients: current role and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(3): 208–211. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.007.
51. Clowse ME, Behera MA, Anders CK et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(3): 311–319. doi: 10.1089/jwh.2008.0857.
52. Wong M, O'Neill S, Walsh G et al. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 133–138. doi: 10.1093/annonc/mds250.
53. Edgar AB, Wallace WH. Pregnancy in women who had cancer in childhood. *Eur J Cancer* 2007; 43(13): 1890–1894.
54. Wang C, Chen M, Fu F et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for the preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(6): e66360. doi: 10.1371/journal.pone.0066360.
55. Aebi S, Davidson T, Gruber G et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v9–v14. doi: 10.1093/annonc/mdlq159.
56. Cuzick J, Forbes J, Edwards R et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360(9336): 817–824.
57. Bevers TB, Armstrong DK, Arun B et al. Breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(10): 1112–1146.
58. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(22): 1609–1618.
59. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008; 8: 135–145. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0020.
60. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998; 351(9097): 155–157.
61. Lahti E, Blanco G, Kauppila A et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81(5): 660–664.
62. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA et al. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6): 1145–1150.
63. Cohen I, Bernheim J, Azaria R et al. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75(1): 136–141.
64. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 351(9095): 36.
65. Dilts PV Jr, Hopkins MP, Chang AE et al. Rapid growth of leiomyoma in patient receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1): 167–168.
66. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ et al. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2): 340–341.
67. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 256–266.
68. Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf* 2000; 22(1): 1–11.
69. Cohen I, Rosen DJ, Altaras M et al. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian overstimulation, cystic formations and fibroid overgrowth. *Br J Cancer* 1994; 69(3): 620–621.
70. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5): 855–866.
71. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME et al. Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 70–74.
72. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18(11): 937–947.
73. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 805–816.
74. Gray R. aTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,934 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstr. 5.
75. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2050–2054.
76. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1999; 75(1): 15–19.
77. Ceci O, Bettocchi S, Nappi L et al. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings to assess the diagnostic accuracy of office hysteroscopy in tamoxifen-treated patients with breast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10(3): 392–395.
78. Guruwadayarhalli B, Jones SE, Srinivasan V. Hysteroscopy in the diagnosis of postmenopausal bleeding. *Menopause Int* 2007; 13(3): 132–134.
79. Fung MF, Reid A, Faught W et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 154–159.

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. Přerušování 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. Následné 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/amko20163516>

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 biptovaná, 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].

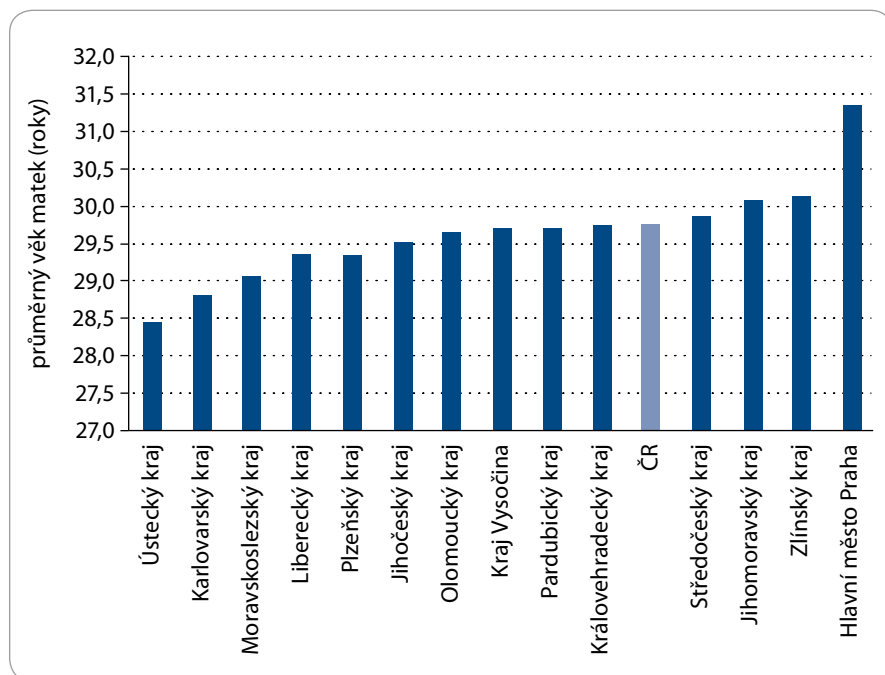
Nejčastějším vyšetřením prsu je ale sonografie, která je schopná odlišit trojrozměrnou solidní masu od shluku cyst bez jakéhokoliv rizika ozáření plodu.

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 gadoliníem, 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 gadoliníem 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 izotopové označení sentinelové uzliny techniciem 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 detekovány 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 nějž 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 doxorubicinu, cyklofosfamidu, 5-fluorouracilu (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 navštěvovaly 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 granulocyt 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 kojít, 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 modulátory 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 kontraindikována.

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

Antiemetika

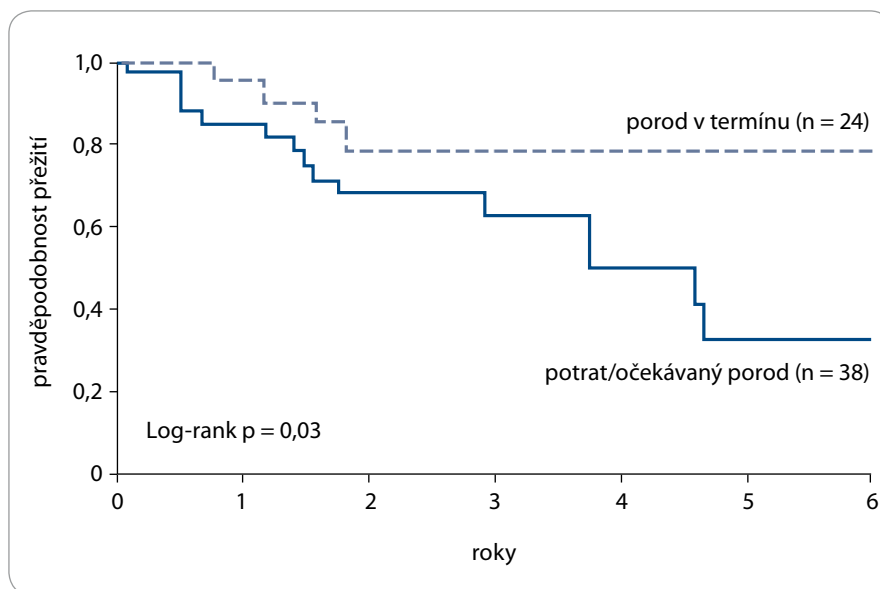
Setrony, inhibitory neurokininového receptoru 1 (NK1), prometazin i droperidol jsou pravděpodobně v těhotenství v preventivních i léčebných indikacích bezpečné. Je třeba se ale vyhnout dlouhodobé léčbě dexametazonem z důvodů možného ohrožení plodu i matky [31].

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 podskupinou 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 materského 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 doporučovat 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. Johansson 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.

Těhotenství po léčbě karcinomu prsu

Pregnancy after Treatment of Breast Cancer

Petráková K.^{1,2}, Holánek M.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Lékařská fakulta MU, Brno

Souhrn

V důsledku zlepšení léčebných výsledků u pacientek s karcinomem prsu se v současné době věnuje větší pozornost i otázce zachování fertility. Pacientky by měly být co nejdříve po stanovení diagnózy informovány o možné infertilitě v důsledku léčby a o možnostech zachování fertility. Pacientky s anamnézou karcinomu prsu po standardní léčbě by neměly být zrazované od těhotenství nezávisle na pozitivitě estrogenových receptorů (ER). Kryoprezervace embryí a oocytů jsou v současnosti považovány za standardní metody zachování fertility. Několik klinických studií řešilo vliv podávání LHRHa (luteinizing hormone-releasing hormone analogs) před a během adjuvantní chemoterapie na zachování fertility. Studie dospěly k rozdílným závěrům. Metaanalýza těchto klinických studií, která zahrnovala i největší studie POEMS and PROMISE, prokázala vyšší četnost ukončených těhotenství. Na základě těchto dat lze předpokládat příznivý vliv LHRHa na zachování ovariálních funkcí a fertility. Kontrolovaná ovariální stimulace u pacientek s karcinomem prsu je na základě dostupných dat považována za bezpečnou. Metaanalýza 14 klinických studií neprokázala negativní vliv těhotenství u žen s anamnézou karcinomu prsu na celkové přežití, i když optimální interval těhotenství od stanovení diagnózy karcinomu prsu není dosud známý. Pacientky s anamnézou karcinomu prsu mohou být ale ve vyšším riziku předčasného porodu a nižší porodní váhy dětí.

Klíčová slova

karcinom prsu – zachování fertility – ovariální stimulace – LHRH – těhotenství – tamoxifen – inhibitory aromatázy – adjuvantní hormonální léčba

Summary

Thanks to improvement in cancer patients' treatment results, growing attention has been paid to fertility issues. Physicians should discuss infertility risk and the possibilities of fertility preservation with all patients in reproductive age as soon as possible. Pregnancy in cancer survivors after adequate treatment should not be discouraged, including patients with endocrine-sensitive breast cancer. Embryo and oocyte cryopreservation are standard strategies for fertility cryopreservation. Several randomized clinical trials have addressed the role of LHRHa (luteinizing hormone-releasing hormone analogs) as a way of fertility preservation with conflicting results. A meta-analysis of clinical trials, including also the largest trials POEMS and PROMISE, showed higher odds of achieving pregnancy. These data suggest that giving LHRHa before and during adjuvant chemotherapy could also be a reliable strategy to preserve ovarian function and fertility. The use of ovarian stimulating drugs in standard treatment protocols for ovarian stimulation in female cancer patients is safe according to current data. The meta-analysis of 14 studies did not show negative influence of pregnancy on overall survival of female cancer patients although the optimal interval between breast cancer diagnosis and pregnancy is not known. However, breast cancer patients are in higher risk of preterm labor and low birth weight of infants.

Key words

breast neoplasms – fertility preservation – ovarian stimulation – LHRH – pregnancy – tamoxifen – aromatase inhibitors – adjuvant hormonal therapy

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413.

This work was supported by MEYS – NPS I – LO1413.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a Masarykův onkologický
ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: petrakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 8. 2016

Přijato/Accepted: 11. 8. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20163523>

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignitou žen na celém světě. Incidence stoupá, zvláště ve vyspělých zemích západní Evropy a USA, a zvyšuje se s věkem. V roce 2011 bylo v ČR hlášeno 67,4 případů na 100 000 osob. Nejčastěji postihuje ženy ve věku 50–75 let. Medián věku žen v době

stanovení diagnózy karcinomu prsu v ČR je 61 let. Přibližně 20 % patientek je v době diagnózy mladší než 50 let a 15 % je věku 40–50 let (graf 1, 2) [1].

Průměrný věk žen v Evropě v době nástupu menopauzy je kolem 51 let. Přibližně 10 % patientek ve vyspělých zemích a 25 % patientek v rozvojových

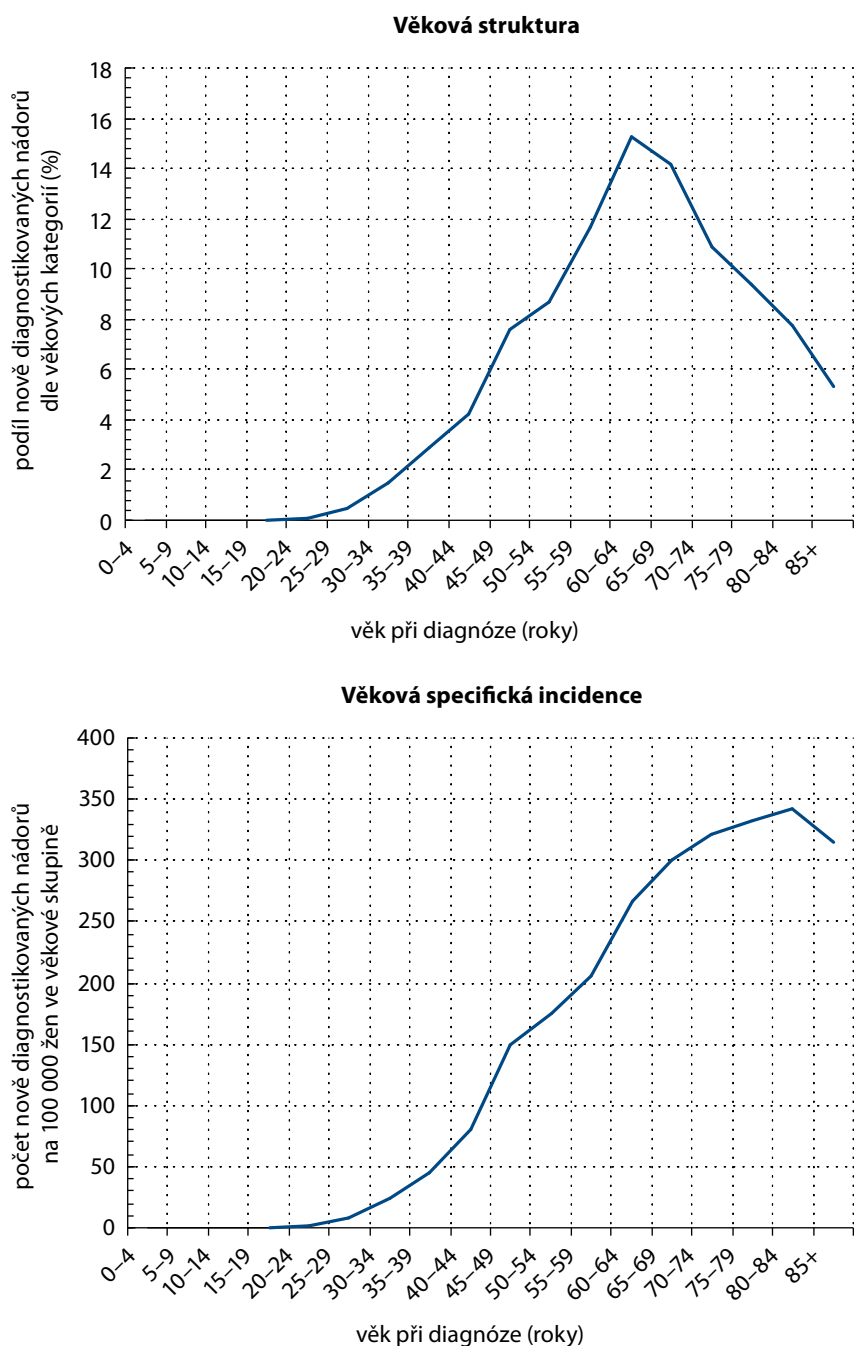
zemích jsou v době diagnózy karcinomu prsu mladší 40 let. Velká část žen léčených pro karcinom prsu je tedy ve věku premenopauzálním [2].

Incidence karcinomu prsu stoupá ve všech věkových kategoriích, vč. mladých žen v reprodukčním věku. S postupně se zvyšujícím průměrným věkem prvního těhotenství se tak čím dál častěji setkáváme ve svých ambulancích s mladými ženami, které jsou v době diagnózy karcinomu prsu bezdětné nebo které měly v plánu další těhotenství. Diagnóza karcinomu prsu je častokrát důvodem indukovaných abortů. Počet indukovaných abortů po diagnóze karcinomu prsu dosahuje podle některých prací 20–40 %. V dřívějších pracích z roku 2001 je až 69 % indukovaných abortů doporučených ošetřujícím lékařem [3].

Je známo, že vyšší hladiny estradiolu jsou asociované s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu. To je pravděpodobně důvod, proč v dotazníkovém průzkumu až 40 % onkologů předpokládá, že těhotenství po léčbě karcinomu prsu může zhoršit prognózu patientek, hlavně během prvních dvou let [4]. Je proto důležité, aby lékaři měli k dispozici údaje, které dokládají bezpečnost těhotenství u patientek po léčbě karcinomu prsu.

Je těhotenství po léčbě pro karcinom prsu považované za bezpečné?

Porodnost žen po léčbě malignity je obecně signifikantně nižší než porodnost žen v běžné populaci. Přitom porodnost žen po léčbě maligního melanomu nebo karcinomu štítné žlázy je ve srovnání s běžnou populací stejná, zatímco u žen po léčbě pro karcinom prsu, leukemie nebo karcinomu čípku je signifikantně nižší. Nejnížší porodnost mají pacientky po léčbě karcinomu prsu. Pravděpodobnost těhotenství u této skupiny žen je až o 67 % nižší ve srovnání s běžnou populací [5]. V posledních třech desetiletích byla publikována celá řada klinických studií, která se snažila zjistit, zda těhotenství u žen po léčbě karcinomu prsu může zhoršit jejich prognózu. Jednalo se o retrospektivní studie, ve kterých byly použity různé srovnávací metody, a často nebyl dohledatelný fenotyp nádoru u patientek. V roce 2011 byly pub-



Zdroj: Národní onkologický registr ČR

Graf 1. Věk patientek se zhoubným nádorem prsu (C50) v období 2009–2013.

likované výsledky metaanalýzy 14 klinických studií z let 1970–2009, které hodnotily celkem 1 244 pacientek těhotných po léčbě karcinomu prsu a 18 145 kontrol [6]. Celkem osm studií prokázalo signifikantně lepší přežití pacientek těhotných po léčbě ve srovnání s pacientkami bez následného těhotenství. Ve zbylých šesti studiích byl trend k lepšímu přežití pacientek těhotných, ale studie neměly dostatečnou statistickou sílu. Žádná ze studií nehodnotila vliv fenotypu nádoru na pozorované výsledky. Kombinovaná analýza všech studií prokázala 41% redukci rizika úmrtí u pacientek těhotných po léčbě karcinomu prsu (relativní riziko – RR 0,59; 90% CI 0,50–0,70). Autoři metaanalýzy nevylučují, že výsledky mohou být částečně ovlivněny fenoménem, který se označuje v literatuře jako healthy mother effect. Ten předpokládá, že po léčbě karcinomu prsu otěhotní hlavně „zdravější“ pacientky.

Protektivní efekt těhotenství u žen po léčbě karcinomu prsu nezávisle na stavu estrogenových receptorů (ER) předpokládají i další retrospektivní studie [7]. V roce 2013 publikovali stejní autoři v Journal of Clinical Oncology (JCO) výsledky multicentrické retrospektivní klinické studie, která zkoumala vliv těhotenství na prognózu pacientek v závislosti na stavu ER [8]. Skupina celkem 330 pacientek se známým stavem ER, které otěhotněly po léčbě karcinomu prsu, byla srovnávána se skupinou 874 pacientek bez těhotenství. Ke každé pacientce z první skupiny byly vybrané 2–3 pacientky s podobnou charakteristikou nádoru ze skupiny druhé. Medián doby od diagnózy do otěhotnění byl 2,4 roku a medián sledování pacientek od těhotenství byl 4,7 roku. Studie hodnotila kromě celkového přežití žen (overall survival – OS) i přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS). V celé kohortě pacientek nebyl pozorován rozdíl v parametru DFS (poměr rizik – HR 0,84; 95% CI 0,66–1,06; $p = 0,14$). OS však bylo delší u pacientek, které otěhotněly (HR 0,72; 95% CI 0,54–0,97; $p = 0,03$). Stejně tak nebyl nalezen rozdíl mezi skupinami u pacientek s ER pozitivním karcinomem prsu (HR 0,91; 95% CI 0,67–1,24; $p = 0,55$). Podobně u subanalýzy pacientek s negativními ER, která srovnávala 194 těhot-

ných a 492 netěhotných žen, nebyl pozorován rozdíl v 5letém DFS (HR 0,91; 95% CI 0,67–1,24; $p = 0,55$).

Ženy po léčbě karcinomu prsu, které plánují těhotenství, se často dotazují na možné komplikace těhotenství a porodu a možné kongenitální abnormality u dětí. Observační studie, které se touto otázkou zabývaly, nenalezly rozdíl v počtu neonatálních komplikací u žen po léčbě karcinomu prsu ve srovnání s běžnou populací [9]. Je však dobré ženy upozornit na možný vyšší výskyt komplikací při porodu (porod císařským řezem, předčasný porod, nižší porodní váha narozených dětí) [10].

Má interval mezi diagnózou karcinomu prsu a otěhotněním vliv na prognózu pacientky?

Pro pacientky po léčbě karcinomu prsu je důležité vědět, kdy je optimální doba pro těhotenství. Pro tento účel autoři již vzpomenuté metaanalýzy 14 klinických studií použili dostupná data z pěti klinických studií a srovnali OS pacientek, které otěhotněly do 24 měsíců od diagnózy a v době delší než 24 měsíců. Rozdíl mezi skupinami nenalezli. V první skupině pacientek však byla značná heterogenita ve výsledcích. Autoři práce proto poukazují na nepřesvědčivost výsledků. Některé epidemiologické studie předpokládají negativní vliv těhotenství do 24 měsíců po stanovení diagnózy karcinomu prsu na OS pacientek [11]. Jedním z vysvětlení je možný vliv změn v těhotenství v prsu, který je spojený s angiogenezí a inflamací incipientní změny v prsu.

K rozdílným závěrům však došli autoři již vzpomenuté klinické studie publikované v JCO 2013 [8]. Ve svém souboru předem plánovali i subanalýzu pacientek podle intervalu těhotenství od diagnózy. Srovnávali výsledky u skupiny pacientek, která otěhotněla do dvou let od diagnózy karcinomu prsu a později. Paradoxně skupina pacientek, která otěhotněla do dvou let, měla lepší DFS (HR 0,56; 95% CI 0,34–0,92; $p = 0,02$). Autoři však následně provedli analýzu OS srovnávací skupiny pacientek a dospěli k závěru, že lepší DFS u pacientek, které otěhotněly do dvou let, bylo ovlivněno výběrem kontrolní skupiny. Lze

tedy předpokládat, že interval mezi diagnózou onemocnění a těhotenstvím nemá vliv na OS pacientek. Přibližně 30 % pacientek ve studii podstoupilo interrupci. Ta však neměla vliv na léčebné výsledky nezávisle na stavu ER.

Výsledky klinických studií v posledních letech potvrdily přínos delší adjuvantní hormonální léčby v době trvání 5–10 let u postmenopauzálních, ale i premenopauzálních pacientek (studie ATTOM a ATLAS). Nabízí se tedy otázka, zda přerušení adjuvantní hormonální léčby u žen, které si přejí otěhotnět a pokračovat v léčbě až po porodu, je bezpečné. V současné době probíhá klinická studie pod názvem POSITIVE, která má za cíl odpovědět na tuto otázku. Do studie jsou zařazovány pacientky s ER pozitivním karcinomem prsu, které byly již léčené 18–30 měsíců hormonální léčbou a které mají zachované ovariální funkce. Pacientky mohou přerušit adjuvantní hormonální léčbu na dva roky za účelem těhotenství a porodu a následně pokračovat v léčbě do celkové plánované doby 5–10 let. V plánu je zařadit do studie celkem 500 pacientek.

Možnosti zachování fertility u pacientek léčených pro karcinom prsu

Infertilita v důsledku léčby může hlavně pro bezdětné pacientky s karcinomem prsu znamenat psychologický stres a může mít negativní dopad na kvalitu života. Většina mezinárodních doporučení pro léčbu karcinomu prsu obsahuje i informaci o tom, že by pacientky ve fertilním věku měly být před zahájením léčby informované o možném dopadu léčby na fertilitu a o možnostech její prezervace. V reálné praxi však tuto informaci od ošetřujícího lékaře dostane pouze malá část pacientek. Podle švédské klinické studie bylo pouze 48 % žen s různými malignitami před léčbou informováno o riziku infertility v důsledku léčby, pouze 14 % o možnostech prezervace fertility a pouze u 2 % žen došlo k využití těchto možností [12]. V recentní studii se celkem 620 pacientek s karcinomem prsu stadia I–III ve věku 17–40 let (medián 37 let) zúčastnilo dotazníkového průzkumu. Celkem 78 % žen bylo vdáných, 66 % již děti mělo před tím, než

Tab. 1. Incidence amenorea po různých chemoterapeutických režimech [13].

Režim	< 30 let (%)	30–40 let (%)	≥ 40 let (%)
AC 4×	0	< 5	20–25
CMF 6×	–	13	57–63
CAF/FEC	23–47	–	80–90
AC 4× → paclitaxel 4×	–	55	–

AC – doxorubicin a cyklofosfamid, CMF – cyklofosfamid, metotrexát a 5-fluorouracil, CAF/FEC – cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil/5-fluorouracil, epirubicin a cyklofosfamid

onemocněly, a 37 % žen plánovalo těhotenství před tím, než onemocněly karcinomem prsu. Celkem 68 % žen diskutovalo problematiku fertility s lékařem, 10 % žen podstoupilo některou z možností prezervace fertility, 7 % kryoprezervaci embryí, 1 % kryoprezervaci oocytů, 3 % dostávalo LHRHa (luteinizing hormone-releasing hormone analogs) během adjuvantní chemoterapie. Obava z infertility měla dopad na rozhodnutí o adjuvantní léčbě u 18 % patientek [13].

Ovaria ženy obsahují určitý konečný počet primordiálních folikulů, které jsou výrazem ovariální rezervy. Přirozeným stárnutím ženy dochází k fibróze ovarií a ke snižování počtu těchto folikulů až k jejich úplnému vymizení. U velkého procenta premenopauzálních patientek může dojít v důsledku podání adjuvantní chemoterapie ke snížení ovariálních funkcí, které mohou u části patientek vést k trvalému navození chemoterapií indukované menopauzy (chemotherapy-induced amenorrhea – CIA) [14]. Četnost vzniku CIA je závislá na věku pacientky, délce chemoterapie a složení chemoterapie. Nejvyšší procento CIA způsobují hlavně alkylační látky (tab. 1). Tento proces je identický s fyziologickým stárnutím ovarií. Dochází ke snížení počtu sekundárních folikulů až k úplnému vymizení folikulů s ovariální fibrózou; histologicky je tento jev často identický se změnami u postmenopauzálních žen. Biochemickým projevem je nízká hladina estradiolu a vysoká hladina folikulo stimulujícího hormonu (FSH) a LH. U mladších žen může být CIA dočasná a k obnovení ovariálních funkcí dochází v 22–56 %, u starších v 0–11 %. Doba do obno-

vení ovariálních funkcí může být různě dlouhá, v průměru to je 12 měsíců (4–59) a ne vždy musí být doprovázeno obnovením menstruace. Může k ní dojít výjimečně i v případech, kdy se naměřené plazmatické hladiny FSH a estradiolu pohybují v rozmezí určeném pro postmenopauzální stav [15].

Vzhledem k možnému negativnímu vlivu adjuvantní chemoterapie na reprodukční funkce hlavně u žen starších 35 let je vhodné diskutovat s pacientkou možnosti zachování fertility hned při diagnóze karcinomu prsu. Ve většině případů lze již při diagnóze onemocnění z fenotypu nádoru a klinických parametrů (TNM klasifikace) odhadnout, zda bude pacientka v adjuvanci léčena chemoterapií. Můžeme tak prodloužit čas potřebný na realizaci některých technik k zachování fertility pacientky. V případě indikace neoadjuvantní chemoterapie je času podstatně méně. K základním technikám zachování fertility patří kryokonzervace oocytů, embryí nebo ovariální tkáň. Podrobněji se jimi zabývá další článek tohoto supplementa: Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství autorů Weinbergera a Zikána na str. 357–3515.

Standardní stimulační protokoly, které slouží k stimulaci oocytů, začínají první den menstruačního cyklu. To může někdy oddálit zahájení chemoterapie i o tři týdny, což v některých případech, hlavně u patientek s agresivním nádorem s vysokou proliferací, může být problém. V posledních pěti letech byly publikované práce, ve kterých byla zahájena ovariální stimulace v kterýkoliv den cyklu, přičemž počet nastimulovaných oocytů byl stejný jako při zahájení

stimulace první den menstruačního cyklu. V roce 2013 byly publikované výsledky prospektivní studie, která kromě jiného sledovala i vliv oddálení chemoterapie na OS patientek. Do studie bylo zařazeno 337 mladých patientek s karcinomem prsu (medián věku 35 let). Ovariální stimulaci s letrozolem podstoupilo 120 patientek. Patientky, které podstoupily stimulaci, zahájily adjuvantní chemoterapii později než patientky bez stimulace (45 vs. 33 dní; $p < 0,01$). Tento rozdíl však neměl vliv na celkovou prognózu patientek stejně jako použití letrozolu [16].

Při ovariální stimulaci dochází ke krátkodobému vzestupu hladin estradiolu v délce trvání několik dní. Nebylo zcela jasné, jaký vliv může mít tento vzestup hladin na prognózu u patientek s karcinomem prsu. Hladiny estradiolu dosahovaly podle některých prací až 1 464 pmol/l. To byl důvod, proč byl do stimulačních režimů přidán letrozol. Při jeho použití dosahoval estradiol při stimulaci výrazně nižších hladin (483 pmol/l) [17].

V běžné klinické praxi jsme často konfrontováni i se situací, kdy si přeje otehotnět pacientka po léčbě karcinomu prsu, která nepodstoupila kryokonzervaci. Není úplně jasné, zda je ovariální stimulace u této skupiny patientek zcela bezpečná. V jedné klinické studii bylo srovnáváno celkem 25 žen po léčbě karcinomu prsu, které podstoupily ovariální stimulaci, se 170 pacientkami, které otehotněly po léčbě karcinomu prsu spontánně. V mediánu sledování 4,5 roku nebyl nalezen rozdíl mezi skupinami. Jedná se o malou retrospektivní studii, ale údaje pro tuto skupinu patientek jsou limitované [18].

Zvyšuje ovariální stimulace riziko vzniku karcinomu prsu u zdravých žen?

Se zvyšující se incidencí karcinomu prsu stoupá i absolutní počet mladých žen v reprodukčním věku s touto diagnózou. S postupně se zvyšujícím průměrným věkem prvního těhotenství se tak častěji můžeme setkat s diagnózou karcinomu prsu u žen po předchozí ovariální stimulaci z důvodu infertility. Může tak vzniknout podezření na zdánlivou souvislost

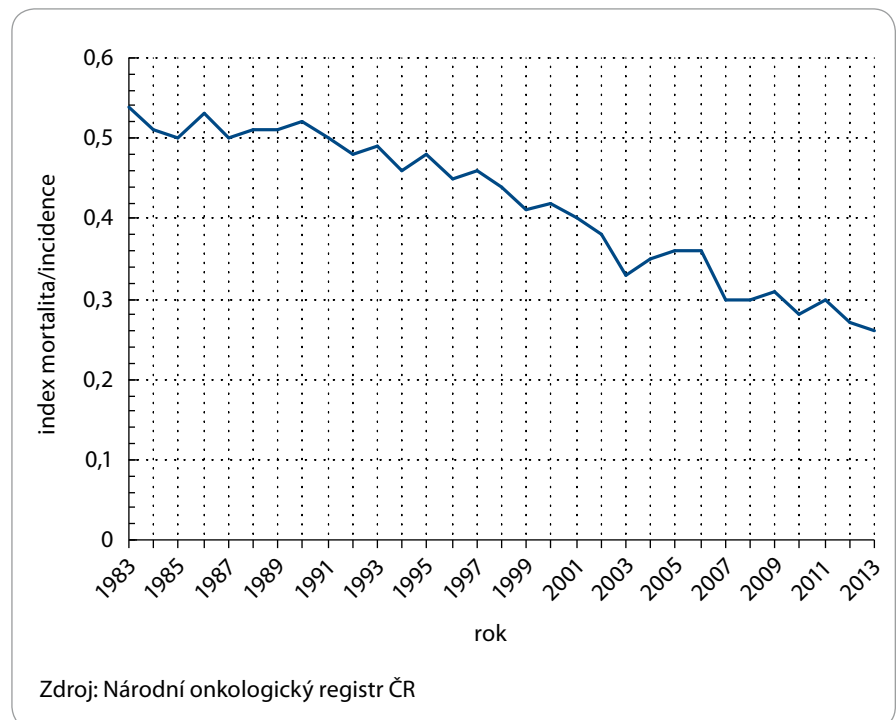
mezi opakovanými umělými oplodněními (*in vitro* fertilization – IVF) a karcinomem prsu. Publikované retrospektivní studie, které se touto otázkou zabývaly, dospěly k různým závěrům. V roce 2015 byla publikovaná metaanalýza retrospektivních klinických studií, které hledaly souvislost mezi hormonální léčbou infertilitu a vznikem karcinomu prsu. Hodnoceno bylo 20 klinických studií s celkovým počtem 207 914 pacientek; v celé populaci žen nebyla nalezena vyšší incidence karcinomu prsu ve srovnání s běžnou populací (souhrnné relativní riziko – SRR 1,05; 95% CI 0,96–1,14). Ve studiích však byla značná heterogenita ($I^2 = 59\%$; $p = 0,001$). Pokud však byly hodnoceny pouze studie, ve kterých pacientky podstoupily hormonální stimulaci v rámci IVF protokolů (celkem sedm studií), nebyla pozorována vyšší incidence karcinomu prsu ve srovnání s běžnou populací (SRR 1,26; 95% CI 1,06–1,50) [19].

Další práce, která nenalezla souvislost mezi vyšší incidencí karcinomu prsu a hormonální stimulací, byla práce amerických autorů. Ve své práci dlouhodobě sledovali ženy, které podstoupily ovariální stimulaci pomocí clomiphenu a gonadotropinu. V mediánu sledování 30 let u celkem 9 892 žen pozorovali celkem 749 karcinomů prsu. Neprokázali však vyšší riziko karcinomu prsu než u běžné populace žen. Vyšší riziko však bylo pozorované u žen, které dostaly vyšší dávku clomiphenu ($\geq 2\ 251$ mg) a více než šest cyklů stimulace (HR 1,27; 95% CI 1,02–1,59). Samotné použití gonadotropinů při stimulaci před IVF neznamenal vyšší riziko vzniku karcinomu prsu [20].

I když dosud nejsou jasné důkazy o vyšší incidenci karcinomu prsu u žen, které postoupily ovariální stimulaci s cílem IVF, je potřebná určitá opatrnost. Jedná se o observační studie, výsledky kterých mohou být ovlivněny výběrem žen zařazených do studie.

Podávání LHRHa během adjuvantní chemoterapie

Ovariální suprese během léčby chemoterapií jako ochrana gonadálních funkcí by mohla být ideálním postupem u žen léčených pro karcinom prsu. Hlavní vý-



Graf 2. Časový vývoj indexu mortalita/incidence.

hodou je možnost okamžitého zahájení bez nutnosti odkladu chemoterapie. Odpověď na otázku, zda je tato metoda účinná, se snažilo dát celkem 10 randomizovaných klinických studií. Koncepce jednotlivých studií a jejich hlavní cíle se však značně liší. Do studií je zařazena heterogenní populace pacientek, s různou chemoterapií a dobou sledování. Klinické studie dospěly k rozdílným závěrům. Proto byla snaha hodnotit výsledky studií pomocí metaanalýzy. Publikované byly výsledky celkem 12 různých metaanalýz.

Recentně byly publikované výsledky dvou velkých randomizovaných klinických studií POEMS-SWOG SO230 a PROMISE-GIM6. Obě studie prokázaly redukci předčasného ovariálního selhání (premature ovarian failure – POF) u pacientek, které během chemoterapie dostávaly LHRHa. Do klinické studie POEMS-SWOG SO230 byly zařazeny pouze pacientky s ER negativním karcinomem prsu. Rok po skončení chemoterapie měly pacientky, které dostávaly LHRHa, signifikantní redukci POF ve srovnání s pacientkami bez LHRHa (poměr šancí – OR 0,28; $p < 0,001$) [21]. Na rozdíl od toho měla většina pacientek v druhé klinické studii PROMISE-GIM6

ER pozitivní karcinom prsu. Studie dospěla ke stejnému závěru. Dva roky po skončení chemoterapie měly pacientky, které dostávaly LHRHa, signifikantně nižší POF než pacientky bez LHRHa (OR 0,30; $p = 0,03$) [22].

Poslední metaanalýza, která byla publikovaná v roce 2015, hodnotila všechny studie, které hodnotily LHRHa u pacientek po léčbě karcinomu prsu vč. dvou zmíněných studií. Výsledky metaanalýzy potvrdily přínos ovariální suprese během podávání adjuvantní chemoterapie. Pacientky, které dostávaly LHRHa, měly signifikantně nižší riziko POF (OR 0,36; $p < 0,001$) a vyšší pravděpodobnost otěhotnění (OR 1,83; $p = 0,041$) [23].

Jak se zdá, ovariální suprese během podávání adjuvantní chemoterapie u pacientek s karcinomem prsu by mohla mít příznivý vliv na zachování fertility těchto žen. Výsledky však zatím nejsou jednoznačné. Současně běžící klinická studie pod názvem PROSPERO, která hodnotí individuální data u jednotlivých pacientek, by mohla situaci objasnit.

V evropských i amerických doporučeních pro léčbu karcinomu prsu (konsensus St. Gallen 2015 a NCCN doporučení)

je podání LHRHa během chemoterapie uvedeno jako možnost ochrany fertility pacientek s karcinomem prsu.

Závěr a doporučení

Zachování fertility u premenopauzálních pacientek po léčbě karcinomu prsu je důležitý faktor, který může výrazně ovlivnit kvalitu jejich života. Diskuze o možných důsledcích léčby chemoterapií a o možnosti zachování fertility by měla být automaticky součástí péče o tyto pacientky. V reálné praxi však tyto informace dostane jenom část pacientek, jak prokázal dotazníkový průzkum. Jedním z možných důvodů je obava, že by těhotenství po léčbě mohlo zhoršit prognózu pacientek. V závěru jsme se proto snažili shrnout doporučení pro prezervaci fertility u pacientek po léčbě pro karcinom prsu.

Následující doporučení jsou v souladu s recentně publikovanými doporučeními pro prezervaci fertility a těhotenství u pacientek po léčbě karcinomu prsu [24,25]:

1. Těhotenství po léčbě pro karcinom prsu nezhoršuje prognózu, a to ani u pacientek s ER pozitivním karcinomem prsu.
2. V současnosti není známý optimální interval mezi diagnózou karcinomu prsu a otěhotněním. Doporučení by měla být individuální. V úvahu by měly být vzaty dvě skutečnosti – pacientka by měla vyčkat, až bude v nižším riziku relapsu onemocnění a až se zotaví z nežádoucích účinků chemoterapie.
3. Ovariální stimulace podle standardních protokolů může být podávána u infertilních žen s karcinomem prsu bez zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu. Delší podávání clomifenu než je nutné pro stimulaci se však nedoporučuje, protože by mohlo zvýšit riziko vzniku karcinomu prsu.
4. Pacientky po adekvátní léčbě pro karcinom prsu by neměly být zrazované od těhotenství, a to ani pacientky s ER pozitivním karcinomem prsu.

5. Všechny pacientky, které si přejí zachování fertility po léčbě karcinomu prsu, by měly být odeslány ke konzultaci do reprodukčního centra co nejdříve před zahájením léčby.

6. Současné poznatky dokládají bezpečnost kontrolované ovariální stimulace pacientek po léčbě karcinomem prsu.

7. Ovariální suprese pomocí LHRHa během chemoterapie je považována za možnou a současně bezpečnou strategii prezervace ovariálních funkcí u pacientek s karcinomem prsu.

Literatura

1. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika; c2006. Dostupné z: www.svod.cz.
2. Howe HL, Wu X, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006; 107(8): 1711–1742.
3. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2147–2153. doi: 10.1200/JCO.2011.40.6470.
4. Biglia N, Torrisi R, D'Alonzo M et al. Attitudes on fertility issues in breast cancer patients: an Italian survey. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(6): 458–464. doi: 10.3109/09513590.2014.1003293.
5. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011; 129(5): 1225–1236. doi: 10.1002/ijc.26045.
6. 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.
7. Peccatori FA, Azim HA Jr. Pregnancy in breast cancer survivors: a need for proper counseling. *Breast* 2009; 18(6): 337–338. doi: 10.1016/j.breast.2009.09.014.
8. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 73–79. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2285.
9. Winther JF, Olsen JH, Wu H et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(1): 27–33. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0504.
10. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer – a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006; 3(9): e336.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328): 187–195.
12. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2147–2153. doi: 10.1200/JCO.2011.40.6470.
13. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(11): 1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8877.
14. Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1110–1116. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7689.
15. Smith IE, Dowsett M, Yap YS et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2444–2447.
16. Cakmak H, Katz A, Cedars ML et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013; 100(6): 1673–1680. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1992.
17. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 3885–3890.
18. 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. *J Clin Oncol* 2008; 26(16): 2630–2635. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8700.
19. Gennari A, Costa M, Puntoni M et al. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(2): 405–413. doi: 10.1007/s10549-015-3328-0.
20. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014; 23(4): 584–593. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0996.
21. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A 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* 2011; 306(3): 269–276. doi: 10.1001/jama.2011.991.
22. Moore HC, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015; 372(10): 923–932. doi: 10.1056/NEJMoa1413204.
23. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F 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. *Ann Oncol* 2015; 26(12): 2408–2419.
24. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): 160–170. doi: 10.1093/annonc/mdt199.
25. Lambertini M, Del Maestro L, Pescio MC et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016; 14: 1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7.

Ovariální ablace u pacientek s karcinomem prsu a možnosti ovlivnění vedlejších účinků léčby

Ovarian Ablation in Breast Cancer Patients and the Possibility of Influencing Treatment Side Effects

Palácová M.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

V důsledku ovariální suprese nebo ablace dochází k výskytu menopauzálních symptomů. Nejčastěji se vyskytují vazomotorické symptomy, vaginální atrofie, poruchy spánku. Dále dochází ke změně kostní denzity, ke změně nálad až výskytu depresí, objevuje se i kardiální toxicita. Jejich management by měl být komplexní. U žen s karcinomem prsu není možno použít hormonální substituční terapii – tzn. estrogeny, popř. kombinaci estrogenů s gestageny. Je nutno volit alternativy nefarmakologické nebo farmakologické, event. jejich kombinaci. Vhodné je zavést známá režimová opatření – snažit se omezit teplé nápoje, kořeněná jídla, konzumaci kávy, alkoholických nápojů a oblékat se ve více vrstvách, které mohou být postupně odstraněny. Dále je možné je doplnit o další nefarmakologické či farmakologické metody. Z nefarmakologických metod je možno využít akupunktury, kognitivní behaviorální terapie, z farmakologických skupin jsou využívány nejčastěji léky ze skupiny antidepresiv – SSRI (selektivní serotonin reuptake inhibitor), SNRI (serotonin norepinefrine reuptake inhibitor), dále gabapentin nebo pregabalin. Ze skupiny SSRI má nejvíce dat k dispozici paroxetin, ale možno je využít i dalších preparátů – citalopramu, escitalopramu nebo sertralinu. Paroxetin není vhodné použít u pacientek léčených tamoxifenem vzhledem k metabolizaci obou preparátů na cytochromu CYP2D6. Ze skupiny SNRI je k dispozici venlafaxin. Progesteronální látky byly testovány především na pacientkách s karcinomem prsu a podání obou látek – medroxyprogesteron acetátu nebo megestrol acetátu prokázalo benefit v řešení návalů horka. Vaginální atrofii lze řešit lokálním podáním lubrikačních gelů, popř. krátkodobou lokální aplikací estrogenů. Vzhledem k polymorfním symptomům je při jejich řešení vhodná multioborová spolupráce.

Klíčová slova

karcinom prsu – postmenopauza – ovariální suprese – postmenopauzální osteoporóza – terapie

Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by grant of the Czech Ministry of Health – RVO (MOÚ, 00209805).

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.



MUDr. Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: palacova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 7. 2016

Přijato/Accepted: 10. 8. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20163529>

Summary

Ovarian suppression or ovarian ablation used in treatment of breast carcinoma results in temporary or permanent menopause and associated menopausal symptoms – most frequently vasomotoric symptoms (hot flashes, sweats), vaginal atrophy, sleep disturbances. Patients can also experience frequent decrease in bone density (osteopenia, osteoporosis), mood swings or depression, less frequently cardiac toxicity. Managements of these symptoms is complex. As hormonal replacement therapy (estrogens or combined estrogen/gestagen therapy) is contraindicated in women with breast carcinoma, other available options include non-hormonal pharmacological or non-pharmacological methods or their combinations. Women should be advised about cooling techniques and how to avoid known triggers; these measures should be combined with other non-pharmacological and pharmacological intervention. Non-pharmacological methods include the use of acupuncture or cognitive behavioral therapy. Some tips to help stay cool and decrease hot flashes – avoid hot beverages, spicy food, limit coffee or alcohol intake, dress in layers of clothing that can be removed if necessary. Pharmacological options include most frequently antidepressants – SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor), SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor), or alternatively gabapentin or pregabalin. A very promising drug is paroxetine with a lot of clinical trials. Only this drug has FDA approval for the indication of hot flashes. Paroxetine can lead to disproportional changes in plasma levels of drug in CYP2D6 metabolism and thus it is not suitable for combination of paroxetine with tamoxifen. Several studies demonstrated the effectiveness of the newer generation of SSRI – citalopram, escitalopram, sertraline and duloxetine in ameliorating hot flashes. Venlafaxine in dose 75 or 150 mg has been associated with a 61% reduction in hot flashes frequency if compared to 27% reduction with placebo. Medroxyprogesterone acetate and megestrol acetate were investigated especially in patients with breast cancer history and both drugs demonstrate an effect in hot flashes treatment. Management of vaginal atrophy is challenging. Vaginal dryness/atrophy can be relieved with use of topical lubricants/gels or possibly in highly symptomatic patients with short term use of topical estrogens. As these symptoms require highly complex management, multidisciplinary approach is recommended.

Key words

breast cancer – postmenopause – ovarian suppression – postmenopausal osteoporosis – therapy

Úvod

Terapie karcinomu prsu s sebou přináší množství vedlejších účinků. Nežádoucí účinky chemoterapie jsou většinou intenzivní, ale krátkodobé, na rozdíl od vedlejších účinků hormonální terapie, které přetrvávají dlouhodobě. U pacientek léčených chemoterapií může také dojít ke vzniku arteficiální menopauzy přechodné nebo trvalé. Menopauzální symptomy se projevují také u pacientek léčených hormonální léčbou, ať už při medikaci s tamoxifenem, nebo se mohou zvýraznit při terapii inhibitory aromatáz. Součástí hormonální terapie je u premenopauzálních pacientek ovariální suprese (ovarian function suppression – OFS), kdy dochází také ke vzniku menopauzy. Symptomy menopauzy se vyskytují u žen s karcinomem prsu až v 65–80 % pacientek. Klinickými symptomy menopauzy jsou nejčastěji vazomotorické symptomy (hot flashes, noční pocení), ale poměrně frekventní jsou i následující symptomy – projevy atrofické (vaginální suchost, pálení rodidel, dyspareunie), psychologické (změny nálad, podrážděnost, deprese), kognitivní (poruchy spánku, únava, potíže s koncentrací) a v neposlední řadě potíže somatické (palpitace, bolesti především kloubů) [1,2]. Nejefektivnější terapií menopauzálních symptomů je hormonální substituční léčba estrogény, popř. kombinací estrogenů a gestagenů, která

není bohužel u pacientek s anamnézou karcinomu prsu možná. Existují ale alternativy k hormonální substituční terapii (hormone replacement therapy – HRT). Menopauzální symptomy lze ovlivnit nefarmakologicky nebo pomocí farmakoterapie. Nefarmakologicky lze dosáhnout redukce symptomů, obzvláště návalů horka, několika způsoby – pomocí režimových opatření, akupunktury, hypnózy, jógy a relaxační terapie. Z farmakologických prostředků lze k ovlivnění hot flashes dle dat z literatury použít magnezium, vitamin E, klonidin, progestační látky, léky ze skupiny antidepresiv – SSRI (selektivní serotonin reuptake inhibitory) a SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitory), gabapentin a pregabalin.

Hot flashes

Hot flashes – návaly horka jsou nejčastějším projevem výpadové symptomatologie u žen vstupujících do přechodu. U žen s karcinomem prsu se vyskytují až v 65–80 %. Návaly horka jsou vnímány jako pocit intenzivního tepla spojený s pocením, zarudnutím a třesavkou. Pocení se projevuje především v oblasti obličeje, krku a hrudníku. Návaly horka trvají obvykle 1–5 min, zcela výjimečně i déle. V případě fyziologické menopauzy je medián trvání návalů horka kolem 4 let. Za příčinu je považován pokles estrogenů, nicméně

přesná role estrogenů v mechanismu vzniku návalů horka není jasná. Existuje hypotéza, která tvrdí, že ke vzniku návalů horka je nutné odstranění estrogenů a ne pouhý pokles hladin. Tuto teorii podporuje i vznik přirozené menopauzy, kdy je výskyt návalů horka nejvýraznější v úvodu menopauzy, ale obvykle netrvá po celé období existence menopauzy, kdy jsou hladiny cirkulujících estrogenů nízké [3]. Vazodilatace a pocení spojené s návaly horka jsou kontrolovány termoregulačním jádrem, které je lokalizováno do neoptické arey hypothalamu. Úkolem termoregulačního jádra je regulace tělesné teploty a udržení teploty v mezích termoregulační zóny. Návaly horka jsou vyvolány vzestupem tělesné teploty nebo snížením prahové hranice pocení [4]. Ženy, u kterých se hot flashes objevují, mají užší termoregulační zónu a tak malý vzestup tělesné teploty může vyvolat nával horka [5]. Norepinefrin a serotonin mohou být součástí komplexu endokrinologické cesty, která kontroluje termoregulační zónu. Nabízí se teorie, že zvýšená hladina norepinefrinu v mozku zúží termoregulační zónu. Aktivace specifických serotoninových receptorů může být příčinou hypo- nebo hypertermie [6]. Odstranění estrogenu je spojeno s poklesem hladiny serotoninu a s nárůstem serotoninových receptorů v mozku [7]. Měření návalů horka je

subjektivní a posuzuje se při něm frekvence, závažnost, intenzita a interference s denními aktivitami. Využívá se několika testů, některé z nich jsou i validované – Hot Flash Composite Score (nejčastěji využíváno v uvedených klinických studiích), Weekly Hot Flash Severity Score, Greene Climacteric Scale (validovaný) a Patients Global Impression of Improvement (validovaný). Nejvíce dat zkoumajících menopauzální symptomy i v kontextu s ženami s karcinodem prsu je věnováno návalům horka, a proto je jim i v tomto článku věnována největší pozornost. Dalším důvodem je i jejich velmi častý výskyt. Největší pozornost je věnována lékovým skupinám, které jsou v praxi nejčastěji využívány.

Nefarmakologické metody

Režimová opatření

Vazomotorické symptomy lze ovlivnit také pomocí režimových opatření. Následující rady nejsou podloženy výsledky klinického výzkumu, ale v praxi alespoň v určitém procentu fungují. Vhodné je snažit se zjistit, co vyvolává návaly horka. Nejčastějšími příčinami jsou teplé nápoje, kořeněná jídla. Dále je vhodné omezit konzumaci kávy a alkoholických nápojů. Oblékat se ve více vrstvách, které mohou být postupně odstraněny. Spát v chladné místnosti, na bavlněném prostěradle a používat bavlněné nebo rychle schnoucí oblečení na spaní. Nosit s sebou přenosný větrák (např. vějíř) (tab. 1) [8].

Akupunktura

Několik klinických studií prokázalo vliv akupunktury u žen s karcinodem prsu na redukci návalů horka. Limitujícími faktory je malý počet účastníků ve studiích, který nepřesahuje 75 žen, a krátké sledování s max. dobou šest měsíců. V roce 2013 byl publikován přehled 41 klinických studií s akupunkturou, kde nemohl být benefit stanoven vzhledem k množství problémů ve studiích [9]. V systematickém přehledu 16 studií, kde byla srovnávána akupunktura s „falešnou“ akupunkturou, nebyl nalezen dostatek dat, která by podporovala použití akupunktury jako efektivní metody v terapii návalů horka [10]. Akupunktura byla stejně efektivní jako venlafaxin v redukci počtu a intenzity hot flashes [11].

Tab. 1. Alternativy k hormonální substituční terapii (HRT).

Nefarmakologické	Farmakologické
režimová opatření – vrstvit oděvy, spát v chladnu, bavlněné pyžamo, převaha bavlněných oděvů, nekouřit, redukce váhy, nepít teplé nápoje, redukce páli-vých jídel	magnezium
akupunktura	vitamin E
hypnóza	progestační látky – megestrol acetát, medroxyprogesteron acetát
relaxační terapie	léky ze skupiny SSRI – fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram, duloxetin
jóga	léky ze skupiny SNRI – venlafaxin, desvenlafaxin
rostlinné produkty	gabapentin
	pregabalin

SSRI – selektivní serotonin reuptake inhibitory, SNRI – serotonin norepinefrine reuptake inhibitory

Ostatní nefarmakologické metody zkoumající jógu, cvičení, relaxační terapii, redukci váhy a hypnózu prokazují určitý efekt v ovlivnění návalů horka, ale výzkumy jsou velmi omezené.

Farmakologické metody

Vitamin E

Používání vitaminu E je v běžné klinické praxi časté, ale doklady o efektu nejsou. Výsledkem randomizované klinické studie bylo dosažení redukce hot flashes o jeden den. Signifikantní efekt nebyl nalezen [12].

Magnezium

V roce 2011 byla publikována malá observační studie, která zkoumala efekt magnezia na hot flashes. Zařazeno bylo 25 pacientek s karcinodem prsu, které užívaly magnezium v dávce 400 mg denně po dobu čtyř týdnů, následně byla zvýšena na 800 mg v případě, že dávka 400 mg nebyla efektivní. Došlo k redukci hot flashes skóre o 25 % [13].

Progestační látky

Alternativu k substituční terapii estro-geny mohou poskytnout progestační látky – megestrol acetát (MA) a medroxyprogesteron acetát. Tyto látky lze právě

s velkou výhodou využít u pacientek s anamnézou karcinomu prsu. Efektivita MA byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii, která zahrnovala 97 žen s karcinodem prsu a 66 mužů s karcinodem prostaty léčených androgenní deprivací. U pacientů, kteří byli léčeni 40 mg MA, došlo k 85% redukci hot flashes ve srovnání s 21% redukcí pacientů léčených placebem [14]. Určité procento pacientů bylo léčeno MA po dobu až tří let a efektivita terapie byla monitorována průběžně po celou dobu [15]. Ve studii publikované v roce 2008 bylo léčeno 288 žen s karcinodem prsu, 85 % z nich užívalo tamoxifen. Randomizovány byly do tří ramen – placebo, MA v dávce 20 a 40 mg. Byl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi placebem a rameny s MA. Byla prokázána stejná efektivita MA v dávce 20 mg ve srovnání s vyšším dávkováním [16]. Další látkou, která je efektivní v terapii vazomotorických symptomů, je medroxyprogesteron acetát (MPA), u kterého byl prokázán efekt v obou formách – perorální i intramuskulární. V 70. a 80. letech 20. století byly publikovány výsledky klinických studií, které prokazovaly benefit depomedroxypro-

Tab. 2. Srovnání efektivity a dávky venlafaxinu.

placebo	redukce o 27 %
venlafaxin 37,5mg	redukce o 37 %
venlafaxin 75mg	redukce o 61 %
venlafaxin 150mg	redukce o 61 %, ale signifikantně vyšší nežádoucí účinky léčby

gesteron acetátu (DMPA) v redukci hot flashes. V roce 2002 byly k dispozici výsledky randomizované klinické studie srovnávající MA s DMPA u postmenopauzálních patientek s historií karcinomu prsu. V obou ramenech byl prokázán srovnatelný efekt – redukce hot flashes o 86 % [17].

SNRI – serotonin norepinefrine reuptake inhibitory

Venlafaxin

Venlafaxin je preparát, který je relativně často využíván v terapii hot flashes. Jeho efektivita byla prokázána ve více studiích [18]. Při výzkumu možné efektivity venlafaxinu v terapii návalů horka probíhaly studie srovnávající venlafaxin s placebem, klonidinem, akupunkturou a gabapentinem. Boekhout srovnával v trojramenné studii venlafaxin s placebem a klonidinem. U čtyř z pěti klinických studií s venlafaxinem byly navýšeny dávky z původních 37,5 na 75 mg. Při této dávce došlo ke zlepšení tolerance, redukci vedlejších účinků a zlepšení compliance. Medián věku byl mezi 50 a 56 roky a sledování probíhalo od 4 do 52 týdnů [19–21]. U tří klinických studií byl proveden crossover. Patientky ve všech studiích byly ženy, které byly léčeny radioterapií, chemoterapií nebo hormonální léčbou. Efektivita jednotlivých preparátů byla posuzována podle hot flash skóre v úvodu a v závěru studiové terapie v experimentálním a kontrolním rameni – jako standardizovaný průměr rozdílu (standardized mean difference – SMD) na základě stanoveného výpočtu. Při srovnávání efektivity jednotlivých látek byl v metaanalýze efektivnější klonidin vs. venlafaxin (SMD –0,49), stejně tak větší efekt klonidinu byl prokázán i ve studii Buijse (SMD –0,11). U akupunktury byl prokázán nižší efekt ve srovnání s venlafaxinem (SMD 1,83). Stejně tak nižší efekt byl prokázán i ve studii, která srovnávala venlafaxin s gabapentinem (SMD 0,89). V uváděné metaanalýze šesti randomizovaných klinických studií s 525 pacientkami byl prokázán efekt venlafaxinu při srovnání s placebem nebo jinou nehormonální léčbou.

Venlafaxin v dávce 75 mg je efektivní v terapii patientek s karcinodem prsu a lze ho k ovlivnění hot flashes zvažovat. Efekt byl prokázán ve studiích srovnávajících venlafaxin s placebem. U akupunktury byl prokázán srovnatelný efekt v redukci intenzity a frekvence výskytu hot flashes. Nicméně akupunktura není široce dostupnou metodou, kterou lze běžně pacientkám nabízet. Při výběru preparátu je vždy nutno zvažovat také jeho vedlejší účinky. Nejčastěji se vyskytující možné nežádoucí účinky venlafaxinu jsou nevolnost, deprese, sexuální dysfunkce, obštipace, pokles apetitu a suchost dutiny ústní. Venlafaxin je slabý inhibitor cytochromu CYP2D6, a proto ho lze s výhodou nabízet pacientkám užívajícím tamoxifen (tab. 2).

Desvenlafaxin

Největším aktivním metabolitem venlafaxinu je desvenlafaxin, a proto byl také součástí klinických studií zkoumajících redukci výskytu frekvence a intenzity hot flashes. Doposud byly publikovány výsledky čtyř klinických studií. Dávka desvenlafaxinu byla od 50 do 200 mg/den, počty patientek ve studiích od 458 do 707, léčba probíhala ve všech studiích 12 týdnů. Zařazovací kritéria pro všechny čtyři studie byla podobná – jednalo se o postmenopauzální zdravé ženy s BMI pod 40 kg/m² (pouze ve studii Boucharda et al byl BMI pod 34 kg/m²). Podmínkou byl střední až závažný výskyt hot flashes (sedm návalů na den nebo 50 za

týden). Patientky s karcinodem prsu nejsou v těchto studiích zmiňovány. Primárním cílem všech čtyř klinických studií byla změna v denním výskytu frekvencí hot flashes a změna v jejich závažnosti. V obou studiích Archera et al byl prokázán benefit desvenlafaxinu v dávce 100 a 150 mg na den ve srovnání s placebem v redukci počtu středně závažných nebo závažných návalů ve 4. a ve 12. týdnu. Došlo k redukci frekvence návalů horka o 60–66 %. I ve studii Speroffa et al došlo k redukci frekvence hot flashes v rameni s desvenlafaxinem o 60–64 %. Pouze ve studii Boucharda et al nebyl prokázán benefit podávání desvenlafaxinu ve srovnání s placebem. Z nejčastěji se vyskytujících vedlejších účinků byla uváděna nevolnost. Faktorem, který ovlivnil výskyt nevolnosti, byla titrace dávky, která byla uváděna u jedné ze studií Archera – od 50 do 150 mg během jednoho týdne [22–25].

Duloxetin

Duloxetin je posledním ze skupiny SNRI, který byl zkoumán v terapii návalů horka. Data jsou v současné době stále limitovaná a k dispozici je zatím výsledek pouze jedné studie o 20 pacientkách. Primárním cílem bylo ovlivnění deprese, teprve až sekundárním cílem bylo ovlivnění hot flashes. V úvodu byly patientky dva týdny léčeny placebem a ty, u kterých nebyl prokázán efekt placeba, pokračovaly v terapii duloxetinem osm týdnů. Duloxetin prokázal benefit nejenom v ovlivnění deprese, ale signifikantně došlo i ke zlepšení hot flashes a spánku [26].

SSRI – selektivní serotonin reuptake inhibitory

Látky, u kterých byl zkoumán efekt na hot flashes, jsou paroxetin, fluoxetin, sertralin, citalopram a escitalopram. Volba léků ze skupiny SSRI pro terapii hot flashes byla podpořena úlohou serotoninu a norepinefrinu v termoregulaci. Ačkoliv přesný mechanismus efektivity těchto látek není znám, u mnohých z nich byl prokázán efekt v redukci hot flashes a výskytu nočního pocení.

Paroxetin

Efekt paroxetinu na hot flashes byl zkoumán v šesti kontrolovaných klinic-

kých studiích a ve dvou otevřených studiích. Byl používán paroxetin v dávkách 7,5–25 mg po dobu 4–24 týdnů s cílem zjištění redukce frekvence a intenzity hot flashes. Zařazovány byly postmenopauzální pacientky s výskytem více než sedmi středních nebo závažných hot flashes za týden. Středně závažné návaly byly definovány jako pocit horka a zpcení, ale se schopností dále pokračovat v aktivitě, nebo jako závažné hot flashes se zpcením, kdy pacientky nebyly schopny pokračovat v aktivitě. Proběhly dvě randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie o počtu 534 a 614 pacientek, které byly léčeny paroxetinem v dávce 7,5 mg denně vs. placebo po dobu 12 a 24 týdnů. V obou studiích byla prokázána efektivita v redukci hot flashes po 4 i 12 týdnech terapie. Intenzita hot flashes byla redukována v obou studiích po 4 týdnech terapie, ale pouze u jedné po 12 týdnech ve srovnání s placebem [27]. V dalších dvou klinických studiích byl zkoumán efekt paroxetinu v dávkách 12,5–25 mg podávaných šest týdnů ve srovnání s placebem. V obou studiích i přes rozdílné dávkování byl prokázán benefit paroxetinu ve srovnání s placebem v počtu hot flashes/týden, ve skupině léčené dávkou 25 mg na den byl efekt terapie větší. V dalších symptomech, které byly sledovány, např. nálada, nebyl nalezen rozdíl mezi skupinou léčenou paroxetinem a skupinou s placebem [28–29]. V následujících třech studiích byly zařazeny i pacientky s historií karcinomu prsu, které mohly být léčeny tamoxifenem. Dvě studie z nich byly pilotní studie z jednoho pracoviště, otevřené, pouze třetí z nich byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná. Ve všech těchto třech studiích byl paroxetin podáván v dávce 10 nebo 20 mg. Ve dvou nerandomizovaných studiích došlo k výrazné redukci výskytu hot flashes – o 67 % a k 69% redukci počtu návalů [30,31]. Třetí studií byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie se 151 pacientkami, kde byl srovnáván efekt paroxetinu v dávce 10 a 20 mg s placebem po dobu devíti týdnů. Až 68 % pacientek užívalo tamoxifen. Došlo k redukci počtu návalů v obou ra-

menech s paroxetinem a nebyl pozorován rozdíl mezi dávkou 10 a 20 mg [32]. Nejčastějšími nežádoucími účinky paroxetinu v uvedených studiích byly váhový přírůstek, obostipace, somnolence, nespavost, bolesti hlavy, pokles libida, nevolnost, event. zvracení. Paroxetin je metabolizován přes cytochrom P450 izoenzym 2D6, a proto může negativně ovlivnit antiestrogenní aktivitu tamoxifenu snížením konverze na aktivní metabolit endoxifen. Byl prokázán pokles hladiny endoxifenu až u 56 % žen s wild-type CYP2D6 alelou [33]. Paroxetin jako jediný ze skupiny SSRI získal FDA povolení pro terapii v indikaci středně těžkých a závažných hot flashes. Není vhodné ho podávat v kombinaci s tamoxifenem vzhledem k jeho silné inhibici cytochromu P450 CYP2D6 enzymu, který konvertuje tamoxifen na aktivní metabolit endoxifen.

Sertralin

Sertralin je dalším lékem ze skupiny SSRI, u kterého byla zkoumána aktivita v terapii hot flashes. Publikováno bylo pět klinických studií, ve kterých byl podáván sertralin v dávce 50 nebo 100 mg a jeho efekt byl srovnáván s placebem. Ve třech studiích byly zařazeny postmenopauzální pacientky, bez anamnézy karcinomu prsu. Počty pacientek byly nízké (33–97), sertralin byl srovnáván s placebem, ve dvou studiích v dávce 50 mg/den, ve třetí studii v dávce 100 mg/den. V jedné studii nebyl efekt sertralinu ve srovnání s placebem prokázán (dávka 100 mg/den) [34]. V dalších dvou byla prokázána redukce nejenom frekvence výskytu hot flashes, ale i redukce jejich intenzity [35–36]. Do dalších dvou studií byly zařazovány pacientky s anamnézou karcinomu prsu, které byly léčeny tamoxifenem. Obě studie byly randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované; sertralin byl podáván ve studii Kimmicka et al v dávce 50 mg/den, ve studii Wu et al v titrovací dávce od 25 mg do maximální dávky 100 mg/den. Efekt byl také rozdílný. Ve studii vedené Wu et al nebyl prokázán benefit sertralinu ve srovnání s placebem. Ve studii vedené Kimmickem et al po šesti týdnech terapie došlo k poklesu frekvence hot flashes o 50 %

v rameni se sertralinem a pouze o 27 % v rameni s placebem. V crossover analýze byl sertralin také signifikantně efektivnější ve srovnání s placebem. U žen, které přešly z placeba na sertralin, došlo k poklesu (–0,9 a –1,7) frekvencí hot flashes a skóre, zatímco u žen, které přešly ze sertralinu na placebo, došlo k nárůstu (1,5 a 3,4) jak frekvence, tak i intenzity návalů ($p = 0,03$ a $0,03$) [37,38].

Fluoxetin

Ačkoli je fluoxetin nejstarší ze skupiny SSRI, dat, která by prokazovala benefit v ovlivnění hot flashes, není mnoho. V roce 2002 byla publikována randomizovaná, dvojité zaslepená crossover studie zahrnující 81 pacientek. Tyto pacientky byly léčeny 20 mg fluoxetinu denně vs. placebo a po čtyřech týdnech došlo ke změně ramen. V první léčebné periodě došlo k 50% redukci hot flashes skóre ve skupině žen léčených fluoxetinem oproti 36% redukci ve skupině léčené placebem. Následující crossover prokázal větší redukci hot flashes skóre. Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v toxicitě [39]. Další studie byla publikována v roce 2005. Jednalo se také o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii srovnávající efekt fluoxetinu a citalopramu v terapii návalů. Léčeno bylo 150 žen, které byly randomizovány do tří léčebných ramen – fluoxetin, citalopram a placebo. Fluoxetin a citalopram byly podávány v úvodu v dávce 10 mg, následně po měsíci byla dávka zdvojnásobena a po šesti měsících byly léky podávány v dávce 30 mg denně. Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi jednotlivými rameny. Autorům se jevilo problematické, že jako baseline byl zvolen první den terapie [40]. U fluoxetinu stejně jako u paroxetinu je problémem jeho silná inhibice cytochromu P450 CYP2D6, která může snižovat efektivitu terapie tamoxifenu.

Citalopram a escitalopram

Citalopram byl v terapii hot flashes poprvé testován v roce 2003 v pilotní studii, která zahrnovala 26 pacientek s karcinodem prsu. Po čtyřech týdnech medikace 10 mg denně byla dávka citalopramu zvýšena na 20 mg a došlo k redukci výskytu frekvence hot flashes

o 58 % [41]. V jiné pilotní studii byla u 22 patientek léčených čtyři týdny citalopramem prokázána redukce hot flashes skóre o 58 % [42]. Tato slibná data vedla k dalším výzkumům a v roce 2007 byly publikovány výsledky již randomizované, placebem kontrolované klinické studie. Sto žen bylo randomizováno do čtyř léčebných ramen – citalopram, placebo, kombinace citalopramu a HRT nebo placebo v kombinaci s HRT. Došlo k následující redukci průměru hot flashes skóre v jednotlivých ramenech: o 37, 13, 50 a 14 %. Byl prokázán benefit citalopramu, který může být zvýšen ještě při podání HRT. Patientky s karcinodem prsu nebyly do studie zařazovány [43]. Jedna z větších randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií fáze III se 254 pacientkami byla publikována v roce 2010. V této čtyřramenné studii byly srovnávány jednotlivé dávky citalopramu – 10, 20 a 30 mg a v jednom rameni bylo pacientkám podáváno placebo. V jednotlivých léčebných ramenech došlo k poklesu frekvence hot flashes o 46, 43, 50 a 20 %. Signifikantně došlo k redukci hot flashes v ramenech s citalopramem ve srovnání s placebem, ale nebyl nalezen rozdíl v léčebné odpovědi mezi jednotlivými dávkami citalopramu. Citalopram byl velmi dobře tolerován [44].

Escitalopram byl zkoumán ve dvou klinických studiích publikovaných v roce 2011. V první z nich bylo léčeno 205 menopauzálních žen, patientky léčené hormonální terapií vč. tamoxifenu a inhibitorů aromatáz byly vyloučeny. Byly léčeny osm týdnů dávkou 10 mg denně a pouze u těch, u kterých nedošlo po čtyřech týdnech k 50% redukci frekvence hot flashes, popř. tam, kde nedošlo k poklesu jejich intenzity, byla dávka zvýšena na 20 mg [45]. Druhá studie publikovaná Freedmanem et al zahrnovala pouze 42 patientek léčených escitalopramem, z nich bylo 16 léčeno escitalopramem v dávce 10 mg a 26 žen bylo léčeno dávkou 20 mg denně. V této studii nebyl prokázán benefit escitalopramu v terapii hot flashes [46].

Gabapentin

Efektivita gabapentinu v terapii hot flashes byla studována v několika kli-

nických studiích. Gabapentin je strukturální analog kyseliny gama-amino-butyrové, která je neurotransmiterem. Původně byl podáván pouze v terapii epilepsie, ale postupně byly jeho indikace rozšířeny na terapii diabetické neuropatie, profylaxe migrén, esenciální tremor a v neposlední řadě k ovlivnění spánku. Pilotní studie s 20 pacientkami, které byly léčeny gabapentinem čtyři týdny v rostoucí dávce od 300 do 900 mg, byla publikována v roce 2002. U patientek, které užívaly gabapentin, byla zaznamenána redukce frekvence hot flashes o 66 % [47]. Od tohoto okamžiku několik klinických randomizovaných studií prokázalo benefit gabapentinu v terapii hot flashes. První klinická randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie zahrnovala 59 postmenopauzálních žen, které byly léčeny gabapentinem v denní dávce 900 mg nebo placebem. Po 12 týdnech terapie došlo ve skupině žen léčených gabapentinem k redukci frekvence návalů horka o 45 % ve srovnání s 29% redukcí u žen léčených placebem. Po 12 týdnech terapie ve fázi otevřené studie došlo k navýšení dávky na 2 700 mg gabapentinu na den. Tato vyšší dávka byla spojena s 54% redukcí frekvence návalů horka a nebyl zaznamenán vyšší výskyt vedlejších účinků [48]. V jiné velké randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 420 patientek s karcinodem prsu randomizováno do tří léčebných ramen – placebo, gabapentin v dávce 300 nebo 900 mg denně. Po čtyřech týdnech terapie došlo k poklesu intenzity hot flashes skóre o 21, 33 a 49 %. Gabapentin v dávce 900 mg prokázal větší efekt ve srovnání s dávkou 300 mg denně [49]. V další randomizované klinické studii byla srovnávána efektivita gabapentinu s estrogenem a placebem. Šedesát patientek bylo randomizováno do tří ramen – placebo, konjugovaný estrogen a gabapentin v dávce 2 400 mg/den. Po 12 týdnech terapie došlo k redukci hot flashes skóre o 72 % ve skupině patientek léčených estrogenem, o 71 % u žen léčených gabapentinem a u 54 % žen léčených placebem. V současné době zůstává doporučenou dávkou pro terapii hot flashes ga-

bapentin v dávce 900 mg/den [50]. Další z velkých randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studií byla publikována Buttem et al v roce 2008. Celkem 197 patientek bylo randomizováno do ramen s gabapentinem v dávce 900 mg/den vs. placebo. Po čtyřech týdnech terapie došlo ke statisticky signifikantní redukci hot flashes skóre o 51 % ve skupině patientek léčených gabapentinem ve srovnání s 26% redukcí ve skupině s placebem [51]. Pouze ve třech uvedených studiích byly léčeny patientky s karcinodem prsu. V metaanalýze týkající se efektu gabapentinu v indikaci hot flashes byl prokázán benefit redukce o 20–30 % v obou parametrech – ve frekvenci výskytu návalů horka a také v hot flashes skóre. Problematická je heterogenita uváděných klinických studií a nelze také opominout výskyt nežádoucích účinků, z nich především závratě, nejistotu při chůzi, somnolenci a únavu.

Pregabalin

Pregabalin je novou generací léků s mechanismem účinku podobným gabapentinu. Odtud hypotéza, že by mohl být, stejně jako gabapentin, účinný v terapii návalů horka. Data týkající se pregabalinu jsou limitovaná. Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla publikována v roce 2010. Zařazeno bylo 163 patientek a ty byly randomizovány do tří ramen – pregabalin v denní dávce 75 mg, 150 mg a placebo. Po šesti týdnech terapie došlo k poklesu hot flashes skóre o 65, 71 a 50 %. Toxicita – především váhový přírůstek, ospalost, závratě – provázely především vyšší léčebnou dávku [52].

Vaginální atrofie

Vaginální suchost, vulvovaginální iritace – svědění a dyspareunie se vyskytují u 10–40 % postmenopauzálních žen a nejméně 25 % z nich potřebuje lékařskou péči. Na rozdíl od vazomotorických symptomů se vaginální atrofie postupem času zhoršuje a není pravděpodobné, že by došlo ke spontánní úpravě. Inflamace vaginálního epitelu může přispět ke vzniku urinárních symptomů, jako jsou urgencye, vzestup frekvence močení, dysurie, inkontinence a recidivující močové

infekce. Dále změny vaginálního pH a vaginální flóry mohou predisponovat postmenopauzální ženy ke vzniku močových infekcí a ke vzniku mykóz [53]. V terapii jsou popisovány jako efektivní následující metody – pravidelná sexuální aktivita (zvyšuje prokrvení pánevních orgánů), použití lubrikantů, zvlhčujících prostředků aplikovaných do vaginy a lokálně podávaných estrogenů. Jako lubrikantů zlepšujících vaginální suchost lze využít lokálně nebo systémově i vitamin E v denní dávce 100–600 IU. Také u vitaminu D a jeho analog je popisován efekt na růst a diferenciaci skvamózního epitelu vaginy a tím jejich příznivý vliv na vaginální atrofii [54]. Při výskytu vaginální bolesti lze lokálně aplikovat lidokain. U lokálních estrogenů je potřeba opatrnosti především u patientek s karcinomem prsu, které používají inhibitory aromatáz. Publikovány byly výsledky malé studie se sedmi pacientkami, kterým byl podáván Vagifem (vaginální tablety estradiolu) a došlo ke zvýšení sérové hladiny estradiolu > 19 pmol/l oproti bazální hladině estradiolu postmenopauzálních žen [55]. Proto není vhodné jejich použití právě u patientek léčených inhibitory aromatáz. U žen léčených tamoxifenem by mírně vyšší hladina estrogenu při známém mechanismu účinku tamoxifenu neměla být problém.

Sexuální dysfunkce

Onkologická terapie, zejména hormonální léčba, velmi často negativně ovlivňuje sexuální funkce. K sexuálním problémům mohou dále přispívat i deprese a obavy onkologických nemocných. Sexuální dysfunkce může zhoršovat úzkost a tím významně negativně ovlivnit kvalitu života žen s karcinomem prsu [56–57]. U těchto patientek je nutno provést screening pro přítomnost možných symptomů a psychosociálních problémů – úzkost, deprese, partnerské vztahy, užívání alkoholu. Dále je potřeba cíleně pátrat po medikaci, která může potencovat sexuální dysfunkci, jako jsou SSRI a SNRI. Nelze opominout i další tradiční rizikové faktory sexuální dysfunkce jako kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, obezitu, kouření a konzumaci alkoholu. K detekci a stanovení intenzity potíží lze využít především

Female sexual function index (FSFI), který je validován přímo pro pacientky s nádorovým onemocněním [58]. Vzhledem k multifaktoriální příčině sexuální dysfunkce vyžaduje i terapie multidimenzionální přístup, kdy je vhodné pokusit se ovlivnit všechny příčiny, které k sexuální dysfunkci vedou. Při řešení sexuální dysfunkce je vhodné využít spolupráce gynekologa, sexuologa a psychologa.

Poruchy spánku

Dalším častým symptomem spojeným s poklesem hladiny estrogenů je porucha spánku. Ženy v menopauze spí méně, častěji trpí nespavostí. Poruchy spánku mohou být ovlivněny i dalšími symptomy – především stresem, depresí, chronickou bolestí, nočním močením, negativní náladou. Rozhodnutí o tom, zda a jak léčit, závisí na závažnosti poruchy spánku, na dalších faktorech, které negativně spánek ovlivňují a na následujících denních aktivitách. Terapii poruch spánku je proto potřeba řešit komplexně, v případě izolované insomnie hypnotiky. Poruchy spánku jsou často spojeny s výskytem hot flashes a nočního pocení. Z nefarmakologických prostředků byly zkoumány akupunktura, kognitivní behaviorální terapie a chladicí polštáře. Akupunktura byla zkoumána v malé randomizované klinické studii, kde její použití významně redukovalo výskyt návalů horka a poruchy spánku [59]. V další studii s akupunkturou byl prokázán ekvivalentní efekt s venlafaxinem – kromě redukce hot flashes došlo i ke zlepšení dalších symptomů, ale není zřejmé, zda k nim patřila i porucha spánku [60]. Využití kognitivní behaviorální terapie bylo popsáno ve studiích Carpentera a Huntera, kde byl kromě hot flashes zkoumán i vliv na poruchy spánku. V obou těchto studiích byl prokázán benefit použití této metody [61–62]. Nezvyklým prostředkem k ovlivnění poruch spánku v souvislosti s výskytem návalů horka jsou chladicí polštáře. Letos byly publikovány výsledky randomizované klinické studie, která prokázala benefit jejich použití v terapii nejenom poruch spánku, ale i v ovlivnění hot flashes [63]. Přestože jsou poruchy spánku uváděny jako jeden z vedlejších účinků terapie esci-

talopramem, je uváděno také jeho pozitivní ovlivnění spánku. V několika klinických studiích, které primárně řešily hot flashes, byla systematicky shromažďována i data týkající se efektu ovlivnění spánku – v jedné byl nalezen benefit [64], ve studii s paroxetinem byl popsán smíšený efekt [32] a v jiné studii s paroxetinem efekt nalezen nebyl [65]. Ve studii s escitalopramem, která byla publikována v roce 2012, byl prokázán benefit podávání escitalopramu nejenom v ovlivnění hot flashes, ale také v ovlivnění poruchy spánku. Nejčastěji byly k monitoraci efektu využívány následující dotazníky: Insomnia Severity Index (ISI) a Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), který posuzuje subjektivní kvalitu spánku [66].

Kognitivní funkce

Změny kognitivních funkcí – především zhoršení paměti a koncentrace – jsou stále často uváděny v souvislosti s postmenopauzálními symptomy. Ale v současnosti se předpokládá, že spíše souvisejí s procesem stárnutí, poruchami nálady, popř. se stresem. Ve studii ZIPP, jejíž součástí bylo samohodnocení paměti a koncentrace, nebyl nalezen zásadní rozdíl u patientek, které byly léčeny chemoterapií s nebo bez podání goserelinu, kombinací goserelinu a tamoxifenu nebo samotným tamoxifenem [67]. Stejně tak i data ze studie SOFT zkoumající kognitivní funkce neprokázala zhoršení u žen léčených kombinací tamoxifenu a OFS vs. monoterapie tamoxifenem [68].

Změny nálady

Dalším z postmenopauzálních symptomů, které se objevují často, jsou změny nálady – pocity rozčilení, ztráta kontroly, podráždění, únava a dysforie. Může se objevit i deprese, na které se spolupodílí především následující faktory – stresové situace, sexuální dysfunkce, fyzická inaktivita, výskyt vazomotorických symptomů. Nejvýraznějším faktorem pro vznik deprese v souvislosti s poklesem hladiny estrogenů je výskyt klinické deprese v anamnéze. Ve studii SOFT nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve skupině žen s ovariální ablací léčných kombinací tamoxifenu a ve sku-

pině žen léčených pouze tamoxifenem. Depresivní symptomy byly popisovány u 51,9 a u 46,6 % patientek. U terapie s inhibitory aromatáz nebyl popsán vyšší výskyt depresí ve srovnání s tamoxifenem [69]. V terapii je vhodné využít relaxace, technik redukcí stresu, antidepresiv, psychoterapie. Zásadní je včasná konzultace psychiatra.

Kostní denzita

Osteoporóza je prokazatelně spojena s menopauzálním statutem. Ženy v menopauze ztrácejí zhruba 2 % kostní hmoty. Pokles hladin estrogenů se podílí na poklesu kostní hmoty v 5–7 letech menopauzy až ze dvou třetin. U premenopauzálních patientek, které se stanou v důsledku onkologické terapie postmenopauzální, je popisována ztráta kostní hmoty až 7,7 %. Tamoxifen zvyšuje kostní denzitu u postmenopauzálních patientek, u premenopauzálních žen působí ztrátu kostní hmoty. Je to dáno jeho smíšeným agonist/antagonistickým efektem na estrogenní receptor. Nedávná studie u patientek, které byly v době diagnózy premenopauzální a neměly prokázanou osteoporózu, odhalila 12% riziko fraktury při mediánu sledování 3,1 roku za 5–6 let po ukončení onkologické terapie. U postmenopauzálních žen bylo riziko fraktury až 15 %. U premenopauzálních patientek vznikaly častěji fraktury prstů, u postmenopauzálních žen byly častější fraktury krčku femuru [70]. Ve společné analýze studií TEXT a SOFT byl popisován výskyt osteoporózy grade 3–4 0,4 % a 0,3 % a fraktur grade 3–4 1,3 % a 0,8 % v rameni exemestan s OFS vs. tamoxifen s OFS [69]. U patientek léčených pro karcinom prsu je také prokázán vyšší výskyt fraktur, ačkoliv se na vzniku fraktur budou podílet i jiné příčiny, jako jsou věk, terapie kortikoidy delší než tři měsíce, výskyt fraktury krčku femuru v anamnéze, nízký BMI, konzumace alkoholu, kouření a sekundární příčiny osteoporózy. V publikovaných studiích při použití bisfosfonátů při terapii patientek s karcinodem prsu byla prokázána redukce poklesu kostní denzity, ale nebyla prokázána redukce vzniku fraktur. Součástí onkologické terapie by měla být edukace patientek

o režimových opatřeních, která prokazatelně snižují výskyt fraktur – správná strava s obsahem mléčných výrobků, pravidelná fyzická aktivita, prevence pádů, redukce konzumace alkoholu a zákaz kouření. Efektivita režimových opatření s cílem redukce výskytu fraktur je větší ve srovnání s podáváním bisfosfonátů.

Kardiovaskulární toxicita

Kardiovaskulární toxicita se u mladých patientek vyskytuje vzácně, ale je potřeba na ni myslet a cíleně po ní pátrat. Hypertenze se vyskytla u patientek ve studii SOFT ve 23,3 % ve skupině léčené kombinací tamoxifen s OFS a u 17,2 % žen léčených pouze tamoxifenem [70]. Ve společné analýze studií SOFT a TEXT při srovnání kombinací ramen exemestan s OFS a tamoxifen s OFS byl výskyt hypertenze grade 3–4 srovnatelný – 6,5 vs. 7,3 % [69]. Trombóza nebo plicní embolie se objevily u 2,2 % patientek léčených kombinací tamoxifen a OFS a u 1 % žen, které byly léčeny kombinací exemestan a OFS [69].

Závěr

Ženám s vazomotorickými symptomy lze nabídnout alternativu k hormonální substituční terapii. U patientek s karcinodem prsu se vazomotorické symptomy projevují v 65–80 %. Příčinou je nejenom fyziologicky vzniklá menopauza, ale často menopauza vzniklá předčasně v důsledku podání chemoterapie. Postmenopauzální vazomotorické projevy mohou být často potencionovány hormonální terapií – tamoxifenem nebo inhibitory aromatáz. Vhodné je použít kromě farmakologických látek i nefarmakologická, především režimová opatření. Z farmakologických látek lze pacientkám doporučit především léky ze skupiny SSRI, SNRI a gabapentin. Jediným lékem ze skupiny SSRI, který má schválení FDA na indikaci vazomotorických symptomů, je paroxetin. U patientek léčených tamoxifenem je ale nezbytné si uvědomit, že léky ze skupiny SSRI a SNRI jsou inhibitory CYP2D6 a mohou ovlivnit metabolismus tamoxifenu. Proto se nedoporučuje kombinovat tamoxifen s fluoxetinem a paroxetinem, ale používat slabé inhibitory CYP2D6, kterými jsou venlafaxin, sertralin,

citalopram a escitalopram. U patientek léčených tamoxifenem je proto výhodné ze skupiny SSRI dávat přednost sertralinu, citalopramu nebo escitalopramu. Při použití venlafaxinu je vhodné zvolit dávku max. 75 mg, která prokazuje vyšší efekt ve srovnání s 37,5 mg. Není vhodné použít dávku vyšší, neboť její efektivita v redukci hot flashes byla srovnatelná s dávkou 75 mg, ale byl signifikantně vyšší výskyt nežádoucích účinků. Další možnou alternativou je gabapentin, u kterého bylo taktéž prokázáno signifikantní ovlivnění návalů horka. Nejvhodnější je při srovnání benefit vs. nežádoucí účinky dávka 900 mg denně. Využít lze ještě progestačních látek, kde byl také prokázán efekt v ovlivnění návalů horka. Tyto látky ale není výhodné kombinovat s tamoxifenem vzhledem k možné kumulaci jednoho z vedlejších účinků – rizika tromboembolické nemoci. Kterou látku z výše uvedených zvolit? Při výběru je výhodou zvažovat i základní indikace jednotlivých preparátů. Zásadní je cíleně po přítomnosti vazomotorických i jiných symptomů menopauzy pátrat a následně je aktivně řešit, neboť častý výskyt návalů horka může narušit nejenom denní aktivitu patientek, ale může vést při poruše spánku k narůstající únavě a podrážděnosti.

Literatura

1. Elavsky S, McAuley E. Physical activity, symptoms, esteem, and life satisfaction during menopause. *Maturitas* 2005; 52(3–4): 374–385.
2. Santoro N. Symptoms of menopause: hot flashes. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(3): 539–548. doi: 10.1097/GRF.0b013e31818093f6.
3. Sturdee DW. The menopausal hot flash – anything new? *Maturitas* 2008; 60(1): 42–49. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.02.006.
4. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001; 13(4): 453–464.
5. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(1): 66–70.
6. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas* 2000; 36(3): 155–164.
7. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA et al. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(11): 1207–1218.
8. Kaplan M, Mahon S. Hot flashes management: update of the evidence for patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18(6): 59–67. doi: 10.1188/14.CJON.S3.59-67.
9. Garcia MK, McQuade J, Haddad R et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol* 2013; 31(7): 952–960. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5818.
10. Dodin S, Blanchet C, Marc I et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD007410. doi: 10.1002/14651858.CD007410.pub2.

11. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 634–664. doi: 10.1200/JCO.2009.23.5150.
12. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK et al. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 495–500.
13. Park H, Parker GL, Boardman CH et al. A pilot phase II trial of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2011; 19(6): 859–863. doi: 10.1007/s00520-011-1099-7.
14. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331(6): 347–352.
15. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA et al. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer* 1998; 82(9): 1784–1788.
16. Goodwin JW, Green SJ, Moynour CM et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: SWOG Study 9626. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1650–1656. doi: 10.1200/JCO.2006.10.6179.
17. Bertelli GB, Venturini M, Del Mastro M et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 883–888.
18. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9247): 2059–2063.
19. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S et al. Randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007; 12(1): 124–135.
20. Buijs C, Mom CH, Willemse PH et al. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115(3): 573–580. doi: 10.1007/s10549-008-0138-7.
21. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5147–5152. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9230.
22. Speroff L, Gass M, Constantine G et al. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1): 77–87. doi: 10.1097/01.AOG.0000297371.89129.b3.
23. Archer DF, Dupont CM, Comstantine GD et al. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 238. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.057.
24. Archer DF, Seidman L, Constantine GD et al. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 172. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.877.
25. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2012; 15(1): 12–20. doi: 10.3109/13697137.2011.586445.
26. Freeman MP, Hirschberg AM, Wang B et al. Duloxetine for major depressive disorders and daytime and nighttime hot flashes associated with menopause transition. *Maturitas* 2013; 75(2): 170–174. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.007.
27. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013; 20(10): 1027–1035. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a6aa7.
28. Soares CB, Joffe H, Viguera AC et al. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone discontinuation. *Am J Med* 2008; 121(2): 159–162. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.007.
29. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(21): 2827–2834.
30. Stearns V, Isaacs C, Rowland J et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11(1): 17–22.
31. Weitzner M, Moncello J, Jacobsen PB et al. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(4): 337–345.
32. Stearns V, Slack R, Greep N et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6919–6930.
33. Stearns V, Johnson MD, Rae JM et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(23): 1758–1764.
34. Grady D, Cohen B, Tice J et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109(4): 823–830.
35. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG et al. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double blind, crossover trial in a general population. *Menopause* 2006; 13(4): 568–575.
36. Aedo S, Cavada G, Campodonico I et al. Sertraline improves static and psychological symptoms of the climacteric syndrome. *Climacteric* 2011; 14(5): 590–595. doi: 10.3109/13697137.2011.586645.
37. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J* 2006; 12(2): 114–122.
38. Wu MF, Hilsenbeck SG, Tham YL et al. The efficacy of sertraline for controlling hot flashes in women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(2): 369–375.
39. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1578–1583.
40. Suvalto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12(1): 18–26.
41. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA et al. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol* 2003; 1(1): 37–51.
42. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med* 2005; 8(5): 924–930.
43. Kalay AE, Demir B, Haberal A et al. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007; 14(2): 223–229.
44. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA et al. Phase III, placebo-controlled trial of free doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 953.
45. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(3): 267–274. doi: 10.1001/jama.2010.2016.
46. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME et al. Escitalopram treatment of menopausal hot flashes. *Menopause* 2011; 18(8): 893–896. doi: 10.1097/gme.0b013e31820c9ae9.
47. Loprinzi CL. Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(11): 1159–1163.
48. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP et al. Gabapentin's effect on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 337–345.
49. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9488): 818–824.
50. Reddy SY, Warner HM, Guttuso T Jr et al. Gabapentin, estrogen and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108(1): 41–48.
51. Butt DA, Lock M, Lewis JE et al. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2008; 15(2): 310–318.
52. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 641–647. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5647.
53. Castelo-Branco C, Cencel MJ, Villero J et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Matutitas* 2005; 52 (Suppl 1): S46–S52.
54. Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* 2007; 14 (Suppl 1): S20–S40.
55. Kendall A, Dowsett M, Folkard E et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 584–587.
56. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: a review. *Maturitas* 2010; 66(4): 397–407. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.027.
57. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR et al. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2371–2380.
58. Rosen R, Brown C, Heiman J et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26(2): 191–208.
59. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double-blind, randomized study. *Breast* 2013; 22(3): 320–323. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.015.
60. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 634–640. doi: 10.1200/JCO.2009.23.5150.
61. Carpenter JS, Neal JG, Payne J et al. Cognitive-behavioral intervention for hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34(1): 37.
62. Hunter MS, Coverntry S, Hamed H et al. Evaluation of a group cognitive behavioral intervention for women suffering from menopausal symptoms following breast cancer treatment. *Psychooncology* 2009; 18(5): 560–563. doi: 10.1002/pon.1414.
63. Marshall-McKenna R, Morrison A, Stirling L et al. A randomized trial of the cool pad pillow topper versus standard care for sleep disturbance and hot flashes in women on endocrine therapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2016; 24(4): 1821–1829. doi: 10.1007/s00520-015-2967-3.
64. Suvalto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12(1): 18–26.
65. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes:

a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(21): 2827–2834.

66. Ensrud KE, Hadine J, Guthrie K et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy menopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2012; 19(8): 848–855.

67. Nystedt M, Berglund G, Bolund C et al. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast

cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1836–1844.

68. Phillips KA, Feng Y, Ribi K et al. Co-SOFT: the cognitive function sub-study of the suppression of ovarian function trial (SOFT). SABCS December 2014; San Antonio, TX.

69. Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(2): 107–118. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.

70. Koopal C, Janssen-Heijnen ML, van de Wouw AJ et al. Fracture incidence in pre- and postmenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4739–4745.

71. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 436–446. doi: 10.1056/NEJMoa1412379.

Léčba inhibitory aromatázy u postmenopauzálních pacientek s karcinomem prsu a možnosti ovlivnění nežádoucích účinků

Treatment with Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Breast Cancer and the Possibility of Influencing Side Effects

Krásenská M.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Inhibitory aromatázy 3. generace (anastrozol, letrozol, exemestan) jsou vzhledem k lepším výsledkům ve srovnání s tamoxifenem již standardní součástí hormonální léčby postmenopauzálních pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu ve všech indikacích (neoadjuvance, adjuvance, metastatické onemocnění). Inhibitory aromatázy brání inhibici enzymu aromatázy přeměně cirkulujících androgenů na estrogény a tím výrazně snižují jejich sérovou hladinu. Jejich podání je kontraindikováno u žen s funkčními ovárii. U mnoha původně premenopauzálních pacientek léčených adjuvantní chemoterapií vymizí menstruace (chemoterapií indukovaná amenorea). Těmto nemocným někdy bývají – bez ohledu na věk – podávány inhibitory aromatázy, které však u nich mohou způsobit obnovení ovariálních funkcí s následným selháním léčby nebo nechtěným těhotenstvím. Techniky měření hormonálních hladin pro ověření menopauzálního stavu dostupné v běžné praxi jsou pro tyto situace často nedostačující. **Cíl:** Toto sdělení se věnuje především vedlejším nežádoucím účinkům inhibitorů aromatázy, které mohou vést ke špatné adherenci k léčbě nebo jejímu ukončení. **Závěr:** Mnoho nežádoucích účinků inhibitorů aromatázy je způsobeno estrogenní deprivací. Na druhou stranu tím, že inhibitory aromatázy nemají žádnou estrogenní aktivitu, neprovázejí jejich podání závažné nežádoucí účinky typické pro léčbu tamoxifenem, jako je endometriální karcinom nebo tromboembolická nemoc. Léčba inhibitory aromatázy bývá často spojena s vazomotorickými symptomy (návaly horka), suchostí poševní sliznice, dyspareunií, úbytkem kostní hmoty, artralgiemi a myalgiemi (muskuloskeletální symptomy). Prevence a léčba těchto nežádoucích účinků může pacientkám pomoci pokračovat v léčbě.

Klíčová slova

karcinom prsu – menopauza – inhibitory aromatázy – obnovení ovariální funkce – nežádoucí účinky

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by Czech Ministry of Health – RVO (MOÚ, 00209805).

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.



MUDr. Marta Krásenská

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: krasenska@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 7. 2016

Přijato/Accepted: 3. 8. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20163539>

Summary

Background: The third generation aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) have become standard endocrine treatment for postmenopausal estrogen receptor – positive breast cancers in all settings (neoadjuvant, adjuvant, metastatic breast cancer), based on superiority to tamoxifen. Aromatase inhibitors interfere with the conversion of androgens into estrogens by blocking the enzyme aromatase resulting in low estradiol levels. Aromatase inhibitors are contraindicated in women with functional ovaries. Many premenopausal women develop amenorrhea after adjuvant chemotherapy. Aromatase inhibitors may promote recovery of ovarian function which could lead to the therapeutic failure or even to unexpected pregnancy. Currently available measures to determine the menopausal status are conflicting. **Aim:** This paper focuses primarily on adverse effects of aromatase inhibitors which can lead to non-compliance or to discontinuation of treatment. **Results:** Many side effects of aromatase inhibitors are related to estrogen deprivation. On the other hand as aromatase inhibitors lack estrogenic activity, they are not associated with serious adverse events typical for tamoxifen, such as endometrial cancer and thromboembolic disease. Aromatase inhibitors therapy is often associated with vasomotor symptoms (hot flashes), vaginal dryness, dyspareunia, bone loss, arthralgias and myalgias (musculoskeletal symptoms). Management of these side effects can lead to improved adherence and persistence with therapy.

Key words

breast cancer – menopause – aromatase inhibitors – ovarian function recovery – adverse effects

Úvod

Karcinom prsu je ve vyspělých zemích po maligních nemelanomových nádorech kůže nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen. Asi 75–80 % karcinomů prsu postmenopauzálních žen exprimuje estrogenové receptory (ER). Hormonoterapie je základní modalitou systémové léčby pro tyto nemocné a užívá se ve všech klinických situacích, v neoadjuvanci, adjuvanci a také u metastatického onemocnění. Ve všech indikacích nacházejí svoje místo inhibitory aromatázy. V neoadjuvanci dosahují ve srovnání s tamoxifenem vyššího procenta klinických odpovědí na léčbu a vyššího procenta prs šetřících chirurgických výkonů [1,2]. Zařazení inhibitoru aromatázy do adjuvantní terapie je doporučováno aktuálními mezinárodními

standardy (ESMO, St. Gallen konsenzus, NCCN) [3–5] u všech postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu se středním a vysokým rizikem relapsu. Inhibitory aromatázy ve studiích adjuvantní léčby v porovnání s tamoxifenem účinněji redukovaly riziko relapsu a mortalitu na karcinom prsu [6]. Možnými schémata jsou sekvenční podání inhibitoru aromatázy po 2–3 letech tamoxifenu (tzv. switch adjuvance), iniciální (up-front) podání inhibitoru aromatázy, případně prodloužená adjuvantní léčba letrozolem po pěti letech tamoxifenu podle studie MA.17 [7]. U hormonálně dependentního metastatického karcinomu prsu je hormonoterapie v současné době preferovanou léčbou 1. linie a linií následných až do rozvoje kompletní hormonorezistence,

a to u všech nemocných s výjimkou rychle progredujícího onemocnění s hroící viscerální krizí [8]. Nesteroidní inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol) jsou v 1. linii účinnější než tamoxifen, dosahují zlepšení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a mírného prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) [9]. Po jejich selhání je možné pacientku léčit fulvestrantem [10] nebo kombinací steroidního inhibitoru aromatázy exemestanu s mTOR inhibitorem everolimem, která je účinná v překonání hormonorezistence (významné prodloužení PFS) [11].

Mechanismus účinku inhibitorů aromatázy

Mechanismus účinku tamoxifenu a inhibitorů aromatázy na nádorovou buňku karcinomu prsu je odlišný. Tamoxifen brání vazbě ligandu (estrogenu) na receptor jako kompetitivní antagonist. Inhibitory aromatázy brání přeměně cirkulujících androgenů na estrogeny a tím výrazně snižují množství dostupného ligandu (schéma 1). Účinnost inhibitorů aromatázy 3. generace (anastrozol, letrozol, exemestan) je > 95 %, nejsilnějším inhibitorem je letrozol (inhibice > 99 %). Zdrojem androgenů v postmenopauze jsou především nadledviny a v menší míře ovária. Aromatáza se tvoří v premenopauze pod vlivem gonadotropinů v granulózových buňkách ovariálních folikulů a dále v periferních tkáních, jako jsou podkožní tuk, játra, svaly, kost a mozek, je přítomna

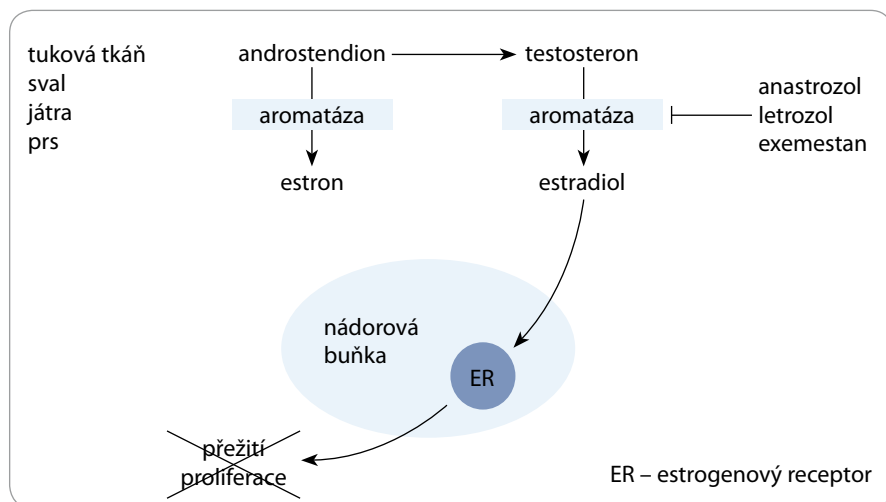


Schéma 1. Schéma mechanismu účinku inhibitorů aromatázy. Volně upraveno dle [86].

v buňkách normální prsní žlázy a v nádorových buňkách karcinomu prsu. Intratumorózní koncentrace estrogenů mohou u postmenopauzálních žen dosahovat až 20násobku plazmatických hladin [12]. Po menopauze jsou zdrojem cirkulujících estrogenů výhradně periferní tkáně, především podkožní tuk [12]. V postmenopauze korelují periferní aktivita aromatázy a plazmatické hladiny estradiolu s body mass indexem (BMI). Obézní pacientky s karcinodem prsu mají větší riziko recidivy onemocnění a úmrtí po recidivě, ve studiích byl u nich pozorován menší relativní benefit adjuvantní léčby anastrozolem ve srovnání s tamoxifenem [13,14]. Letrozol je nejsilnějším inhibitorem aromatázy. Ve studii ALIQUOT byl poměr reziduálních hladin estradiolu a estron sulfátu během léčby anastrozolem vzhledem k iniciálním hladinám vyšší ve srovnání s hladinami ve skupině léčené letrozolem, a to napříč všemi rozmezími BMI [15]. Není však jasné, zda je tento rozdíl klinicky signifikantní. Přímé srovnání anastrozolu a letrozolu v adjuvanci ER pozitivního časného karcinomu prsu ukáží výsledky studie FACE (NCT00248170). Spolupodíl na nepříznivé prognóze obézních žen může mít také zvýšená hladina inzulinu a další změny metabolismu [16].

Efekt inhibitorů aromatázy v premenopauze

U premenopauzálních žen vede užití inhibitorů aromatázy k nárůstu sekrece gonadotropinů aktivací osy hypotalamus–hypofýza–ovarium. Krátkodobé užití letrozolu bylo ověřeno jako efektivní v indukci ovulace u infertilních premenopauzálních žen [17]. Podání samotného inhibitoru aromatázy jako léčby ER pozitivního karcinomu prsu je proto v premenopauze kontraindikováno, v případě kontraindikace tamoxifenu je nutná kombinace s medikamentózní nebo chirurgickou kastrací. Před zahájením léčby inhibitorem aromatázy je vždy nutné ověřit postmenopauzální stav u pacientek mladších 60 let, zvláštní opatrnost je nutná u žen, u kterých došlo k vymizení menstruace během předchozí léčby chemoterapií nebo tamoxifenem, a to zejména u žen

Tab. 1. NCCN definice postmenopauzy (podle NCCN guidelines pro invazivní karcinom prsu, verze 1/2016).

- předchozí bilaterální ovariectomie
- věk ≥ 60 let
- věk < 60 let a amenorea ≥ 12 měsíců za předpokladu, že není podávána chemoterapie, tamoxifen nebo ovariální supresivní léčba a hladiny estradiolu a FSH jsou postmenopauzální
- u žen mladších 60 let, léčených tamoxifenem, pokud je estradiol a FSH v postmenopauzálním rozmezí

U žen léčených LHRH agonisty/antagonisty není možné stanovit menopauzální stav. U žen, které byly v době zahájení chemoterapie premenopauzální, není amenorea spolehlivým ukazatelem menopauzálního stavu, protože ovariální funkce může být navzdory anovulaci/amenoree neporušená, nebo může dojít k jejímu obnovení. Pokud je u žen s terapií indukovanou amenoreou zvažováno podání inhibitorů aromatázy, je nutné provést ovariectomii nebo opakovaně měřit hladinu FSH a estradiolu k potvrzení trvání postmenopauzy.

LHRH – hormon uvolňující luteinizační hormon (liberin), FSH – folikulostimulující hormon, NCCN – National Comprehensive Cancer Network

mladších 50 let (tab. 1). Během terapie je nutné pravidelně monitorovat hladiny estradiolu a folikulostimulačního hormonu (FSH), během prvního roku 1krát za tři měsíce a v dalších letech po šesti měsících [18].

Podmínky a známky úspěšné léčby inhibitorem aromatázy, význam monitorace hladin estradiolu a FSH

Nemůžeme očekávat účinnou terapii pacientky v situaci, kdy měříme vysoké plazmatické hladiny estradiolu, a to bez ohledu na zvýšenou hladinu FSH. Určující pro hodnocení účinnosti terapie inhibitorů aromatázy je trvalé dosažení nízkých plazmatických hladin estradiolu na dolní hranici použité metody měření (zpravidla < 30 pmol/l, některé techniky 18 pmol/l). Ve skutečnosti by měla být naměřená plazmatická hladina estradiolu při účinné blokadě aromatázy řádově nižší (< 10 pmol/l), jak vyplývá ze studií, které používaly tzv. vysoce senzitivní techniky měření [19]. Běžně užívané analytické metody stanovení hladiny estradiolu (komerčně dostupné analytické sety) byly vyvinuty jako technika měření hormonálních hladin premenopauzálních žen pro potřeby vyšetření poruch fertility a monitorování indukce ovulace. Fyziologické hodnoty estradiolu premenopauzálních žen se podle fáze cyklu pohybují zhruba mezi

100 a 1 200 pmol/l [19]. Výhodou komerčně dostupných setů, imunoesejí, je jejich jednoduchost, rychlost, nízká cena a malý objem vzorku krve, ze kterého je vyšetření možné provést. Určitá limitace přesnosti výsledku je v tomto případě akceptovatelná a nemá žádný zásadní dopad na klinické rozhodování. V případě měření hladin estradiolu u postmenopauzálních žen a zejména potom žen s karcinodem prsu léčených inhibitory aromatázy je však jejich užití problematické a v určitých situacích může nepřesný výsledek nebo jeho chybná interpretace vést ke špatnému terapeutickému rozhodnutí. Tyto techniky udávají rozmezí normálních hladin estradiolu u postmenopauzálních žen v širokém rozmezí (např. metoda Cobas E601 firmy Roche, užívaná na našem pracovišti, uvádí hodnoty v rozmezí $< 18,4$ –183 pmol/l) [20].

Pro měření velmi nízkých hladin estradiolu byly vyvinuty vysoce senzitivní, ale časově, finančně i technologicky výrazně náročnější způsoby měření [21]. Nepřímé imunoeseje, zpravidla radioimunoeseje, využívají preanalytickou purifikaci analyzátu. V případě stanovení estradiolu je nejprve separován od svého nosiče (sex hormone binding protein – SHBG) a od konjugovaných, ve vodě rozpustných estrogenů (např. estron sulfát), které mohou zkříženě reagovat s estradiol antisérem a být zdro-

jem nepřesných výsledků. I když dochází ke zkřížené reaktivitě jen v malé míře, může být výsledek klinicky významný, protože hladiny ve vodě solubilních estrogenů významně převyšují sérovou hladinu estradiolu [19]. V práci Dowsetta a Folkerdové bylo ukázáno, že nejméně 70 % hodnoty estradiolu měřené dvěma různými komerčními sety je artefaktem. Autoři demonstrovali zásadně rozdílné výsledky měření estradiolu před podáním a po podání anastrozolu ve stejných vzorcích krve při užití standardních a vysoce senzitivních technik měření [19].

V praxi je i podle našich zkušeností problematické hodnocení rozkolísaného hormonálního profilu u pacientek užívajících před onkologickou léčbou delší dobu hormonální substituční léčbu [22], u žen původně premenopauzálních, u nichž bylo dosaženo chemoterapií indukované amenorey a u pacientek užívajících tamoxifen. U postmenopauzálních nemocných tamoxifen typicky snižuje hladinu FSH, někdy dokonce až do premenopauzálních hodnot [23] a rozhodující pro určení postmenopauzálního stavu je právě nízká hladina estradiolu. U původně premenopauzálních žen s chemoterapií indukovanou amenoreou naproti tomu nacházíme vysoce zvýšené FSH [24], které však může být dočasné a nezaručuje, že v budoucnu nedojde k obnově zrání folikulů. Neexistuje žádná hodnota FSH garantující, že již k obnově funkce ovarí nedojde. Dlouhodobé podání tamoxifenu premenopauzálním ženám neovlivňuje hladinu gonadotropinů, ale může významně zvyšovat hladinu estradiolu na 2–3násobek fyziologických hodnot [25]. Zvýšená sekrece estrogenů může odrážet zvýšenou stimulaci jednoho dozrávajícího folikulu gonadotropinem nebo simultánní zrání vícečetných folikulů.

Rizika při léčbě pacientek mladších 50 let

U žen s nejasným menopauzálním stavem je bezpečnou léčbou tamoxifen. Indukce zbytkové ovariální funkce (ovarian function recovery – OFR) inhibitory aromatázy byla opakovaně popsána různými autory [18,26,27]. Chemoterapií indukovaná amenorea (chemotherapy-induced amenorrhea – CIA) nemusí být

spojena s postmenopauzálními hladinami estradiolu a FSH, stejně jako amenorea při léčbě tamoxifemem. Frekvence CIA po chemoterapii obsahující alkylační látky (cyklofosfamid) je závislá na věku nemocné (< 50 % pacientek mladších 40 let, 65–100 % žen starších 40 let). U mladších žen je amenorea častěji reverzibilní, obnovení ovariální funkce je možné s odstupem 2,5 roku po chemoterapii [28]. V souboru 45 žen Royal Marsden Hospital starších 40 let (medián 47 let, rozmezí 39–52 let) léčených anastrozolem nebo letrozolem po ověření postmenopauzálního hormonálního profilu došlo u 27 % z nich k návratu ovariální funkce. Jedna žena neplánovaně otěhotněla bez předchozího návratu menstruace. Medián doby podání inhibitoru aromatázy před obnovením ovariální funkce byl 6 měsíců (rozmezí 3–18 měsíců) [18]. V recentně publikované práci bylo pozorováno obnovení ovariální funkce v souboru 177 nemocných u 39 % z nich. Sérová hladina FSH s obnovením ovariální funkce nekorelovala, jejím signifikantním prediktorem byl pouze věk < 45 let a inhibin B [26]. Podobně v prospektivní studii, ve které byly pacientky s CIA po nejméně dvou letech podání tamoxifenu léčeny exemestanem za monitorace hormonálních hladin, byla incidence obnovení ovariální funkce 32 %, medián doby do OFR byl 5,4 měsíce (95% CI 1,2–9,6) a jediným signifikantním prediktorem byl průměrný věk při zahájení léčby exemestanem < 48 let. Pacientky s OFR měly vyšší průměrné hladiny estradiolu (43,6 vs. 5,76 pmol/l; $p = 0,001$) a zhoršené přežití bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS; HR 9,3; 95% CI 3,3–48,0; $p = 0,04$) [27]. Během prvních 12 měsíců léčby exemestanem a triptorelinem ve studii SOFT mělo nejméně 17 % pacientek trvale vyšší hladiny estradiolu, než byl definovaný limit, a 34 % mělo vyšší hladinu estradiolu ve sledovaném období minimálně jednou. Tento nálezn byl častější u nemocných, které nebyly léčeny chemoterapií a u žen mladších 35 let. Jsou očekávána data ze 4letého sledování [29].

U žen s intaktními ovarii, u kterých vznikla chemoterapií indukovaná amenorea, je doporučeno odložit léčbu inhibitory aromatázy až do věku přiro-

zené menopauzy. Ve studii MA.17 byla hlášena velmi nízká incidence OFR u pacientek s CIA starších 50 let [7].

Nežádoucí účinky inhibitorů aromatázy

Pokles sérové hladiny estrogenů v menopauze je provázen řadou nepříjemných symptomů, které mohou být u konkrétní ženy více nebo méně vyjádřené. Rozsáhlá symptomatologie klimakteria bývá dělena na syndromy akutní, vegetativní (vazomotorické a psychosomatické poruchy), subakutní, organické (změny tělesné hmotnosti, změny kožní a urogenitální) a chronické, metabolické (změny lipidového spektra, osteoporóza, ateroskleróza). Vegetativní symptomy snižují kvalitu života, ale neohrožují zdraví ženy. Z pohledu morbidit jsou závažnější změny subakutní (organické) a chronické (metabolické) [30]. Vlivem dalšího snížení hladiny estrogenů při léčbě inhibitory aromatázy se tyto projevy mohou stát výraznějšími.

Typickými nežádoucími účinky inhibitorů aromatázy jsou vazomotorické symptomy (návaly, pocení), urogenitální symptomy – suchost poševní sliznice, bolesti při pohlavním styku (dyspareunie), úbytek kostní hmoty a soubor příznaků označovaných jako muskuloskeletální symptomy. Je diskutován možný nepříznivý vliv na kardiovaskulární systém a hladinu cholesterolu. V následující části se budeme věnovat jednotlivým příznakům, jejich závažnosti a možnostem terapeutického ovlivnění.

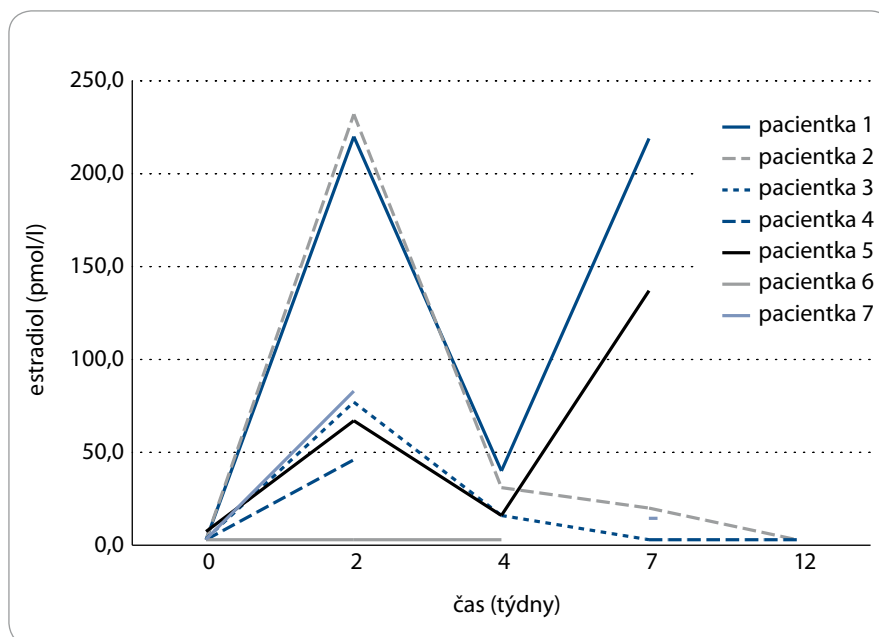
Vazomotorické příznaky

V menopauze jejich výskyt udává asi 70 % žen. Jde o návaly horka či pálení (hot flashes), začínající zpravidla v oblasti hlavy, odkud se šíří kaudálně, jsou následované zvýšeným pocením, někdy doprovázené bolestmi hlavy a palpitacemi. Patofyziologie tohoto jevu není zcela objasněná, předpokládá se dysfunkce termoregulačního centra (u žen s návaly byla prokázána užší termoregulační zóna), aktivace noradrenergí a serotoninové dráhy v CNS (pokles hladiny estrogenů vede k upregulaci serotoninových receptorů v hypothalamu a zvyšuje hladiny noradrenalinu) [31]. Za návaly

není přímo odpovědná nízká hladina estrogenů, spíše její relativní pokles, tuto teorii podporuje fakt, že intenzivnější návaly mívají ženy po bilaterální chirurgické ovariectomii ve srovnání s ženami s přirozeným postupným nástupem menopauzy. Návaly v placebem kontrolovaných studiích s tamoxifenem udávalo asi 67 % patientek [32]. V případě inhibitorů aromatázy byl ve studiích při srovnání s tamoxifenem jejich výskyt nižší (anastrozol 35,7 vs. 40,9 %; $p < 0,0001$, letrozol 33,5 vs. 38 %; $p < 0,001$) [33,34]. V případě switch adjuvance byl ovšem výskyt návalů při pokračování léčby tamoxifenem nebo výměně za exemestan, případně anastrozol, stejný [35,36]. Překvapivě výskyt návalů zvyšoval letrozol ve srovnání s placebem ve studii s prodlouženou adjuvantní léčbou MA.17 [7]. Výskyt návalů zvyšuje chemoterapií indukovaná amenorea [37].

Terapeutická opatření

Kauzální léčba substitucí estrogenů a progestinů je kontraindikovaná. Z účinných postupů je možné doporučit podání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI), případně serotoninu a noradrenalinu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI), jako jsou citalopram [38] a venlafaxin [39] (redukce výskytu návalů o 50–60 %). Gabapentin prokázal redukcí návalů o 35–38 %, bývá však hůře tolerován. Jeho podání může být výhodné u patientek s výraznými nočními symptomy rušícími spánek (sedativní účinek) [40,41]. Účinné je také antihypertenzivum klonidin [42]. Výživové doplňky jako vitamin E a sójové fytoestrogeny neprokázaly ve studiích signifikantní efektivitu. Jako částečně přínosná se jevila hypnóza, akupunktura (přetrvávající zlepšení dva týdny po léčbě) a dechové relaxační techniky (zlepšení návalů o 35 %), u jógy taková data chybějí [31]. Důležitá jsou režimová opatření, jako je nošení volnějšího oblečení z přírodních materiálů a jeho vrstvení, omezení kávy a alkoholu, vynechání ostrých, horkých jídel a nápojů, spánek v chladnější místnosti, podle potřeby opatrné používání ventilátoru nebo vějíře [31].



Graf 1. Sérové hladiny estradiolu u žen se souběžným podáním inhibitorů aromatázy a estradiolu vaginálně (Vagifem). Podle [44].

Urogenitální symptomy

ER byly prokázány v dlaždicovém epitelu uretry, pochvy a trigonu močového měchýře, ve svalstvu a v buňkách vazivové tkáně pánevního dna. Byl prokázán maturační index buněk močového měchýře pod vlivem estrogenů, podobně jako u buněk poševní sliznice. ER jsou přítomny také v mozku, v oblastech odpovědných za řízení mikce (kůra, limbický systém, hippocampus, mozeček). Nedostatek estrogenů působí atrofickou vaginitis a další morfologické změny na urogenitálním traktu (urogenitální atrofie), které se klinicky projeví jako vaginální suchost, dyspareunie, pruritus, opakované uroinfekce, urgentní mikce. Estrogeny jsou jedinou kauzální léčbou atrofické vaginitidy, snižují výskyt recidivujících infekcí dolního močového traktu u postmenopauzálních žen obnovou normální poševní flóry (*Lactobacillus acidophilus*), lokální léčba estrogeny má prokazatelně dobré výsledky v léčbě urgentní inkontinence [30].

Terapeutická opatření

Kauzální léčbou atrofické vaginitidy je lokální (vaginální) podání estrogenů. Tato léčba je často gynekology považována za bezpečnou se zdůvodněním, že při ní nedochází k systémové resorpci lé-

čiva. V roce 2003 byla publikována práce, která na malém souboru 69 patientek s anamnézou karcinomu prsu ověřovala bezpečnost podání vaginálních estrogenů pro urogenitální symptomatologii. Nebylo prokázáno zvýšení rizika recidivy karcinomu prsu aplikovanou léčbou [43]. Ve studii MA.17 s prodlouženou adjuvantní hormonální léčbou letrozolem bylo překvapivě vaginální podání estrogenů povoleno [7]. V nedávné době však byly publikovány práce [44,45], které cíleně monitorovaly, jak jsou ovlivněny sérové hladiny estradiolu při léčbě inhibitory aromatázy a současném vaginálním podání estradiolu (Vagifemu) (graf 1). Ukazuje se, že u některých patientek dochází k velmi významné systémové resorpci s dosažením sérových hladin v řádu stovek pmol/l přetrvávající i několik týdnů po zahájení aplikace, což pacientku léčenou inhibitory aromatázy vystavuje riziku zcela neúčinné léčby. Z dřívějších farmakokinetických prací vyplývá, že v úvodu léčby vaginálně aplikovaným estrogenem dochází k významné resorpci přes atrofickou sliznici a v průběhu času, jak epitel vlivem estrogenu vyztváří, během 10–14 dní vstřebávání klesá [46]. Zdá se však, že míra resorpce je individuální a u některých nemocných může přetrvávat dlouho-

době [44]. Je otázkou, jaký význam má pro pacientky být krátkodobý významný vzestup hladin estradiolu na průběh jejich onemocnění. Je známa významná asociace mezi rizikem karcinomu prsu a plazmatickými hladinami cirkulujících estrogenů (estradiolu, estronu a estron sulfátu) u postmenopauzálních žen [47]. Ačkoliv se vede diskuze o významnosti plazmatické a intratumorózní hladiny estrogenů a jejich inhibici, recentní publikace ukazují, že plazmatické estrogény pravděpodobně hrají dominantní roli [48].

V případě netolerovatelných obtíží je po vyloučení infekční etiologie obtíží možné doporučit nehormonálně působící zvlhčující látky, jako jsou čípky s kyselou hyaluronovou (Cicatridina), které však působí jen krátkodobě, nebo aplikaci polykarbofilního gelu, který má prodloužený účinek na zvlhčení sliznice a úpravu pH. Ve studii na malém souboru nemocných prokázal přípravek Replens srovnatelnou účinnost s lokálně aplikovanými estrogeny [49,50] a v další studii pozitivní vliv na morfolonii vaginálního epitelu [51]. Originální přípravek Replens (Wellspring) je dostupný pouze v USA a Kanadě. V Evropě je dostupný přípravek s touto účinnou látkou vyráběný v Irsku. V ČR je polykarbofilní gel k dispozici nově pod názvem Regelle Intimed, a to jako certifikovaný zdravotnický prostředek, v současné době nikoliv v lékárnách, ale v síti drogerií DM. Aplikuje se 3krát týdně po dobu 12 týdnů. Pokud není tato léčba efektivní, je možné zkusit výměnu hormonální léčby (jiný inhibitor, tamoxifen). Přestože léčba tamoxifemem může být provázena u části nemocných nepříjemnými pocity v pochvě a dyspareunií, jeho účinek na vaginální sliznici je podobně jako na endometrium agonistický, podporuje jeho maturaci a některými pacientkami může být proto lépe tolerován.

Vaginální aplikaci estrogenů nelze v současné době při léčbě inhibitory aromatázy doporučit jako bezpečnou. Krátkodobá aplikace je možná pouze jako krajní řešení u poučené pacientky (chybí data o bezpečnosti) za monitorace sérových hladin estradiolu, pokud je podáván estradiol (Vagifem). Na základě empirické úvahy se jeví v této situaci jako

vhodnější podat estriol (Ovestin), který má nejslabší estrogení efekt, nezvyšuje sérový estradiol a v léčbě vaginálních symptomů je přesto účinný. Pacientky však při jeho aplikaci ve srovnání s estradiolem častěji popisují vaginální výtok [30]. Jako efektivní se nedávno osvědčila v léčbě symptomů ve farmakokinetické studii fáze I i kombinace ultra-low-dose 0,03 mg estriolu a *Lactobacillus acidophilus* (přípravek Gynoflor). Léčba dočasně mírně zvyšovala sérovou hladinu estriolu bez dynamiky hladin estradiolu a estronu [53]. V obou případech však bezpečnostní data chybějí. V recentní práci bylo popsáno příznivé ovlivnění dyspareunie lokálně aplikovaným lidokainem [54]. U některých nemocných mohou netolerovatelné genitální obtíže vést k ukončení hormonální léčby.

Vliv inhibitorů aromatázy na zvýšení sérové hladiny lipidů a kardiovaskulární morbiditu

Premenopauzální ženy mají ve srovnání s muži stejného věku nižší riziko kardiovaskulárních onemocnění díky příznivému metabolickému efektu estrogenů (vliv na sérové hladiny lipidů, lipoproteinů, metabolismus glukózy, inzulinu, distribuci tělesného tuku). U postmenopauzálních žen riziko kardiovaskulárních onemocnění narůstá. Tamoxifen působí díky svému parciálně agonistickému estrogenímu efektu kardioprotektivně (ve studiích signifikantně snižoval počet úmrtí na infarkt myokardu). Vliv inhibitorů aromatázy na kardiovaskulární morbiditu nebyl systematicky studován a zůstává v současné době nejasný. K dispozici jsou převážně data z klinických studií srovnávajících inhibitory aromatázy s tamoxifemem v adjuvanci, a to v rozdílných schématech (up-front podání, switch strategie, prodloužená adjuvantní léčba), s rozdílnou iniciační definicí nežádoucích kardiovaskulárních příhod a jejich monitorací. V každém případě byl počet kardiovaskulárních příhod v možné souvislosti s inhibitory aromatázy ve všech studiích velmi malý [33–36]. Jedinou studií, která srovnávala inhibitor aromatázy proti placebo, je studie MA.17 s letrozolem podávaným po dokončené standardní 5leté

adjuvantní léčbě tamoxifemem, v níž letrozol nezvyšoval výskyt kardiovaskulárních příhod (5,8 % letrozol vs. 5,6 % placebo; $p = 0,76$) [7]. V současné době tak převládá názor, že spíše než nárůst incidence kardiovaskulárních příhod odražejí data z adjuvantních studií s inhibitory aromatázy chybějící protektivní efekt tamoxifenu u nemocných léčených inhibitorem aromatázy [55].

Data z adjuvantních studií naznačila možnou souvislost mezi léčbou inhibitory aromatázy a změnou hladiny krevních tuků. Některé studie hladiny tuků nesledovaly vůbec, jiné se zásadními metodologickými chybami (pacientky nemusely být lačné). Ve studii BIG 1-98 zůstávaly průměrné hladiny cholesterolu během léčby letrozolem stabilní a u tamoxifemem léčených docházelo k iniciačnímu poklesu hladin s následnou stabilizací [34]. Ve studii MA.17 byl výskyt hypercholesterolemie v obou léčebných ramenech shodný (16 % letrozol vs. 16 % placebo; $p = 0,79$) [7]. Studie LEAP (letrozole, exemestane, anastrozole pharmacodynamics) u zdravých postmenopauzálních žen neprokázala žádný škodlivý vliv na hladinu krevních tuků a žádné rozdíly mezi jednotlivými inhibitory aromatázy při jejich přímém srovnání [56].

V současnosti dostupná data tedy nepodporují zvýšení kardiovaskulární morbidity ani významné nepříznivé ovlivnění metabolismu lipidů inhibitory aromatázy.

Osteoporóza a riziko fraktury

Při osteoporóze ubývá ve skeletu kostní minerál (hydroxyapatit) i organická pojivová hmota a mění se architektonika kosti. Fyziologicky kost začíná ubývat po 30. roce života, u žen výrazněji po menopauze. S věkem stoupá výskyt osteoporózy u žen i mužů [57]. Jako nemoc se označuje takový úbytek, kdy i při nepřiměřeně malém úrazu hrozí riziko zlomenin. Typickými osteoporotickými frakturami jsou kompresivní fraktury obratlů, zlomeniny krčku stehenní kosti a zápěstí [57]. Zlomeniny krčku femuru mají významnou morbiditu [58], mortalitu (25–30 % během prvního roku) [59] a 2,5násobně zvyšují riziko další fraktury [60].

Množství kostního minerálu se označuje zkratkou BMD (bone mineral den-

sity). Známe průměrnou hodnotu BMD u zdravých mladých žen a mužů a rozptyl hodnot (resp. směrodatnou odchylku). Ta se označuje jako T-skóre. Hodnota T-skóre vyjadřuje, kolik kostní hmoty pacient ztratil od svých 30 let, jedno T-skóre odpovídá zhruba 10 % kostní hmoty v měřeném místě skeletu. Hodnoty T-skóre $> -1,0$ jsou považovány za normální kostní denzitu, hodnoty $< -2,5$ za osteoporózu (úbytek více než čtvrtiny kostní hmoty). T-skóre mezi $-1,0$ a $-2,5$ se hodnotí jako osteopenie. Měření se provádí dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (DXA) v bederní páteři a v horním úseku kyčelní kosti (proximální femur a krček femuru), případně v distálním předloktí [57].

Aktivně probíhající léčba inhibitory aromatázy při srovnání s tamoxifenem zvyšovala v adjuvantních studiích frekvenci fraktur (2–8,6 vs. 1–5,8 %) [61–63]. Ve studii ATAC byl u pacientek léčených anastrozolem pět let zaznamenán pokles BMD v oblasti bederní páteře a kyčle o 8 % ve srovnání s pacientkami léčenými tamoxifenem ($p < 0,0001$) [61]. Po pěti letech mělo osteopenii 17 % pacientek léčených anastrozolem s normální BMD v úvodu léčby a 5 % původně osteopenických pacientek se stalo osteoporotickými [61]. Roční riziko fraktury u pacientek léčených anastrozolem ve studii ATAC bylo přibližně dvojnásobné ve srovnání s postmenopauzálními zdravými ženami stejného věku s osteopenií (2,2 vs. 1,3 %) [61].

Faktory zvyšující riziko fraktury u žen s karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy

Za zvýšené riziko se u pacientek léčených inhibitory aromatázy považuje již úbytek kostní hmoty s hodnotou T-skóre $< -1,5$, ukazuje se totiž, že většina fraktur vznikne u žen s nálezem pouhé osteopenie, nikoliv osteoporózy. Ženy s BMD v pásmu osteopenie jsou ve zvýšeném riziku fraktury a léčba by měla být zahájena dříve, než dojde k dalšímu úbytku kostní hmoty. Dalšími riziky jsou věk > 65 let, nízký BMI, rodinná a osobní anamnéza fraktury, kouření a léčba perorálními kortikosteroidy v dávce ekvivalentní $\geq 7,5$ mg metylprednisolonu denně po dobu šesti měsíců a delší [64].

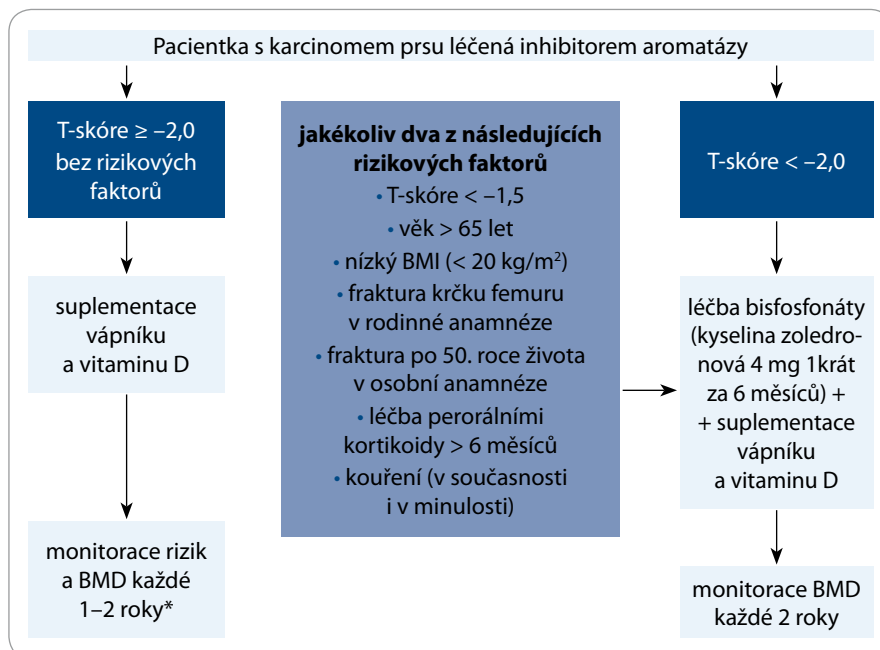


Schéma 2. Doporučená strategie péče o pacientky léčené inhibitory aromatázy. Upraveno podle [64].

Doporučení vychází z výsledků klinických studií s pacientkami s karcinomem prsu a zdravou populací.

*Pokud je roční úbytek denzity kostního minerálu (bone mineral density – BMD) ≥ 5 % (duální rentgenová kostní absorpciometrie – stejný přístroj), je třeba vyloučit nedostatek vitamínu D a zvážit podání bisfosfonátů. Nejlepší data o efektivitě pro léčbu ztráty kostní hmoty spojené s léčbou inhibitory aromatázy má zoledronát 4 mg intravenózně každých šest měsíců. Pro hodnocení je použito nejnižší T-skóre ze tří vyšetřených míst.

BMI – body mass index

Léčebná doporučení v profylaxi úbytku kostní hmoty

Všem pacientkám je třeba nabídnout pravidelné vyšetření kostní denzitometrie. Doporučena je pravidelná fyzická aktivita (cvičení), dostatečný příjem vápníku 1 000–1 200 mg a vitamínu D 400–800 IU denně [64]. Literární data prokazují význam příjmu vápníku a vitamínu D na udržení BMD. Signifikanční vliv suplementace na snížení rizika fraktury není jednoznačný [65]. Ve studiích byl prokázán příznivý vliv pravidelného cvičení [64]. U pacientek léčených inhibitory aromatázy se jako účinné opatření ukázalo ve čtyřech studiích zahrnujících 2 600 premenopauzálních a postmenopauzálních žen intravenózní podání bisfosfonátu, konkrétně zoledronátu [66–70]. Trend k menšímu výskytu fraktur byl zaznamenán u žen, kterým byl zoledronát podáván současně se zahájením hormonoterapie ve srovnání s těmi, které byly léčeny až při signifi-

kantním poklesu BMD [68–70]. Kyselina zoledronová v dávce 4 mg podaná 1krát za šest měsíců intravenózně byla účinná v prevenci úbytku kostní hmoty spojené s léčbou inhibitory aromatázy a v prevenci fraktur ve skupině premenopauzálních i postmenopauzálních žen. Léčba byla dobře tolerovaná, vyskytly se přechodné reakce typu reakce na infuzi a mírné flu-like symptomy, výskyt osteonekrózy čelisti a renální toxicity byl velmi nízký. Současně byl metaanalýzou studií prokázán přídavný protinádorový efekt u postmenopauzálních žen. Adjuvantní bisfosfonáty u nich signifikantně redukovaly riziko rekurence ve skeletu o 34 % a mortalitu o 17 % [71]. Adjuvantní léčbu zoledronátem jako další modalitu k redukcí rizika rekurence lze v praxi nabídnout všem postmenopauzálním pacientkám v režimu samoplátce co nejdříve po zahájení systémové terapie. Pokud tento postup ve své praxi nepoužíváme, standardní doporu-

čení pro vyšetřování nemocných a indikaci léčebně-preventivních opatření pro jednotlivé skupiny nemocných podle hodnot BMD a přídatných rizik ukazuje schéma 2.

Muskuloskeletální symptomy

Jde o soubor příznaků, které provázejí léčbu inhibitory aromatázy asi u poloviny nemocných a bývají odpovědné za špatnou adhezenci k léčbě, někdy vedou k jejímu úplnému ukončení. Rozumí se jimi symetrická bolest kloubů postihující zejména zápěstí, ruce, kolena, kyčle a ramena, ale také páteř [72]. Zařazuje se sem také syndrom karpálního tunelu a lupavý (skákavý) palec, ztuhlost s maximem v ranních hodinách, bolesti svalů, snížená síla stisku. Pacientky někdy popisují pocit, jako by během krátké doby zestárlý o mnoho let. Symptomy se objevují v řádu týdnů až měsíců od nasazení léčby, maxima dosahují kolem šestého měsíce [73]. Incidence artralgií se ve velkých adjuvantních studiích s inhibitory aromatázy pohybovala mezi 20 a 30 % a 5 % patientek z tohoto důvodu ukončilo léčbu [7,33–35], zatímco z pozdějších prací vyplývá, že léčbu navzdory známému přínosu inhibitorů aromatázy proti tamoxifenu časně ukončuje z důvodu nežádoucích účinků 23–40 % žen [72]. Často jde o potíže závažného stupně. V práci z roku 2007 autoři hodnotili soubor 200 nemocných, z nichž 64 % bylo léčeno anastrozolem, 19 % letrozolem a 17 % exemestanem. Pacientky posuzovaly míru bolesti a ztuhlosti podle škály VAS (vizuální analogová stupnice) od 0 do 10 (0 – žádná bolest, 10 – nejhorší bolest, kterou si nemocná umí představit). Bolest kloubů v souvislosti s léčbou inhibitory aromatázy udávalo 47 % žen, polovina jako novou bolest a polovina jako zhoršení stávající bolesti. Bolest středního (5–7) a těžkého (8–10) stupně udávalo 67 % nemocných, podobně ztuhlost středního a těžkého stupně 66 % nemocných. Analgetika užívalo s efektem 53 % patientek, z toho 7 % opiáty. Při hodnocení nebyl rozdíl při srovnání jednotlivých inhibitorů aromatázy [72].

Jak ukončení léčby, tak nepravdělné užívání inhibitorů aromatázy je spojeno se zhoršením prognózy [34]. Retrospektivní analýzy dat adjuvantních

studií s inhibitory aromatázy vyhodnotily rozvoj artralgií do tří měsíců od zahájení léčby jako příznivý prognostický faktor [74–76].

Mechanismus vzniku artralgií/myalgií a rizikové faktory pro jejich rozvoj

Běžně se za důvod muskuloskeletálních symptomů považuje nedostatek estrogenů. Některé studie ukazují, že příčinou by mohl být spíše jejich náhlý pokles, vzhledem k častějšímu výskytu artralgií v perimenopauze proti premenopauze a postmenopauze. Zdá se, že artralgie jsou zprostředkovány cytokiny. Vyšší hladiny estrogenů potlačují produkci zánětlivých cytokinů, nižší hladiny jejich tvorbu zvyšují. Jde zejména o interleukin-1 (IL-1), IL-6 a tumor necrosis factor- α (TNF- α) [77]. Vyšší hladiny zánětlivých mediátorů, zejména IL-17, mají obézní pacientky, což může vysvětlovat udávaný vyšší výskyt artralgií u žen s BMI ≥ 30 [72]. Častější výskyt artralgií a ztuhlosti byl pozorován u žen, kterým byla před zahájením podání inhibitorů aromatázy podávána hormonální substituční terapie nebo chemoterapie, zejména pokud obsahovala taxány (více než 4krát zvýšené riziko proti nemocným, které taxány léčeny nebyly). Riziko zvyšuje také již iniciační přítomnost artralgií a osteoartritidy. Nižší riziko rozvoje symptomů mají naopak nemocné, které byly předléčeny tamoxifenem (OR 0,40; 95% CI 0,19–0,87) [72].

Vyšetření pacientky s muskuloskeletálními symptomy

Je vhodné vyloučit boreliózu a revmatoidní artritidu. U patientek s muskuloskeletálními symptomy byly opakovaně prokázány morfologické změny při vyšetření kloubů ultrasonografií a magnetickou rezonancí (ztluštění a přítomnost tekutiny ve šlachových pochvách flexorů prstů, intraartikulární tekutina v metakarpálních kloubech, synovitida radiokarpálního kloubu) [78]. Vyšetření elektromyografií může prokázat změny typické pro syndrom karpálního tunelu.

Terapeutické možnosti ovlivnění muskuloskeletálních symptomů

1. **Edukace pacientky před zahájením léčby** – poučené ženy jsou častěji

schopné léčbu tolerovat i za cenu nežádoucích účinků.

2. **Redukce váhy** u obézních patientek.
3. **Pravidelné cvičení** – ve studii HOPE byla ověřena účinnost pravidelného aerobního i posilovacího cvičení, které vedlo ke zmírnění výskytu a intenzity bolesti a lepšímu zvládnutí běžných denních aktivit [79].
4. **Výměna jednotlivých inhibitorů aromatázy** mezi sebou – ve studii ATTOL některé pacientky se špatnou snášenlivostí anastrozolu mnohem lépe tolerovaly letrozol [80]. I když výměna zcela neodstraní artralgie, může pacientkám poskytnout nějakou úlevu a umožnit pokračování v léčbě. Je možné také zvážit změnu léčby na tamoxifen. Ve studii BIG 1-98 měly nemocné léčené v úvodu dva roky letrozolem s následným switchem na tamoxifen podobné výsledky jako nemocné léčené letrozolem up-front po dobu pěti let [34]. V adjuvantních studiích s anastrozolem i letrozolem [33,34] byl výskyt artralgií při podání tamoxifenu nižší.
5. **Vitamin D** – ženy neužívající inhibitory aromatázy s nespecifickou muskuloskeletální bolestí a artralgiemi měly ve studiích častěji nedostatečnou sérovou hladinu vitaminu D. Estrogeny se přímo podílejí na vzniku biologicky aktivní formy 1,25-dihydroxyvitaminu D (vitamin D₃). V malé prospektivní studii byla účinná substituce vyššími dávkami vitaminu D s dosažením hladiny > 66 nmol/l, kdy 52 % žen neudávalo žádné kloubní obtíže, na rozdíl od pouhých 19 % žen, jejichž hladina byla nižší [81]. Bezpečnost dlouhodobého podání vysokých dávek vitaminu D není jasná (riziko gastrointestinální intolerance, hyperkalcemie, renální toxicity). Ve dvou randomizovaných studiích s běžným dávkováním vitaminu D nebylo významné zlepšení artralgií pozorováno.
6. **Akupunktura** [82].
7. **Kloubní výživa** – glukosamin a chondroitin [83].
8. **Analgetika** – nutno vytitrovat minimální účinnou dávku, pro dlouhodobou léčbu nejsou vhodné COX-2 inhibitory.
9. Další možnosti **farmakoterapie**, která se ve studiích jevila jako účinná (nízká dávka kortikoidů, duloxetin) [84,85].

Tab. 2. Přehled terapeutických možností ovlivnění nežádoucích účinků inhibitorů aromatázy.

Nežádoucí účinek	Typ léčby	Schéma s ověřenou efektivitou
suchost sliznic dyspareunie	polykarbofilní gel 4% roztok lidokainu	aplikace 3krát týdně vaginálně samoaplikace tamponem do vestibulum vaginae před pohlavním stykem
návaly (hot flashes)	antidepresiva (SSRI/SNRI)	citalopram 10–20 mg denně venlafaxin 37,5–75 mg denně
	antikonvulziva	gabapentin 900 mg denně pregabalin 75–150 mg denně
	antihypertenziva komplementární a alternativní léčba	klonidin (možný efekt) relaxační techniky (možný efekt) hypnóza (možný efekt) akupunktura (možný efekt)
artralgie a myalgie	NSAID	ibuprofen 1 600 mg denně naproxen 500–750 mg denně (analgetická dávka) naproxen 1 000–1 500 mg (protizánětlivá dávka)
	COX-2 inhibitory (nevhodné pro dlouhodobou léčbu)	meloxicam běžné dávkování nimesulid běžné dávkování
	analgetika antipyretika	paracetamol běžné dávkování
	opiáty	tramadol běžné dávkování kodein běžné dávkování
	kortikoidy	prednisolon 5 mg denně sedm dní [84]
	SNRI	duloxetin 30 mg denně sedm dní, pak 60 mg denně [85]
	vitaminy	vitamin D 50 000 IU týdně 12 týdnů
	cvičení	studie HOPE
	kloubní výživa	glukosamin a chondroitin šest měsíců [83]

NSAID – nesteroidní antirevmatika, COX-2 inhibitory – selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Souhrnně přehled léčebných možností všech nežádoucích účinků uvádí tab. 2.

Závěr

Inhibitory aromatázy přinesly významné zlepšení léčebných výsledků hormonálně dependentního karcinomu prsu ve všech klinických indikacích. Kombinace steroidního inhibitoru aromatázy exemestanu s mTOR inhibitorem everolimem je účinná v překonání hormonální rezistence, v Evropě zatím nemá registraci další ověřená kombinace účinná v 1. linii léčby pokročilého onemocnění, kterou je letrozol s inhibitorem cyklin dependentních kináz 4/6 palbociclibem. Přestože je hormonoterapie ve srovnání s chemoterapií lépe tolerována, má její podání řadu úskalí. Je důležité správně vybrat nemocné, které jsou k této léčbě vhodné, a v jejím průběhu kontrolovat účinnost inhibice aromatizace. V nepo-

slední řadě je nutné myslet na prevenci a symptomatickou terapii celé řady nežádoucích účinků, které mohou adherenci nemocných k probíhající terapii ohrozit.

Literatura

1. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12(11): 1527–1532.
2. Wang W, Liu C, Zhou W et al. Network Meta-analysis of the effectiveness of neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal, HR-positive breast cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 25615. doi: 10.1038/srep25615.
3. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG et al. Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol* 2016; 34(19): 2303–2311. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8609.
4. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1533–1546. doi: 10.1093/annonc/mdv221.

5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v8–v30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
6. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 509–518. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1274.
7. Goss P, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor – positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17): 1262–1271.
8. Rugo HS, Rumble RB, Macrady E et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016; JCO671487. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
9. Gibson L, Lawrence D, Dawson C et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003370. doi: 10.1002/14651858.CD003370.pub3.
10. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4594–4600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415.
11. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced

- breast cancer. *N Eng J Med* 2012; 366(6): 520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
12. Lønning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(4): 183–201. doi: 10.1530/ERC-13-0099.
 13. Kwan ML, Chen WY, Kroenke CH et al. Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 132(2): 729–739. doi: 10.1007/s10549-011-1914-3.
 14. Sestak I, Distler W, Forbes JF et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(21): 3411–3415. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2021.
 15. Folkler EJ, Dixon JM, Renshaw L et al. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 2977–2980. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0273.
 16. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA et al. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79(1): 21–27.
 17. Casper RF, Mitwally FM. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 760–771.
 18. Smith IE, Dowsett M, Yap YS et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2444–2447.
 19. Dowsett M, Folkler E. Deficits in plasma oestradiol measurement in studies and management of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(1): 1–4.
 20. Referenční hodnoty laboratorních vyšetření OLM MOÚ. [online]. Dostupné z: www.mou.cz.
 21. Folkler EJ, Lønning PE, Dowsett M. Interpreting plasma estrogen levels in breast cancer: caution needed. *J Clin Oncol* 2014; 32(14): 1396–1400. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9411.
 22. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 4025–4030.
 23. Rossi E, Morabito A, Di Rella F et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole compared with tamoxifen in hormone-responsive postmenopausal patients with early breast cancer: the HOBEO trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3192–3197. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6213.
 24. Han HS, Ro J, Lee KS et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115(2): 335–342. doi: 10.1007/s10549-008-0071-9.
 25. Sherman BM, Chapler FK, Crickard K et al. Endocrine consequences of continuous antiestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women. *J Clin Invest* 1979; 64: 398–404.
 26. Krewok LK, Hellstedt BA, Collea RP et al. Incidence and predictive factors for recovery of ovarian function in amenorrheic women in their 40s treated with letrozole. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1594–1600. doi: 10.1200/JCO.2015.62.2985.
 27. Guerrero A, Gavilá J, Folkler E et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 674–679. doi: 10.1093/annonc/mds464.
 28. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1718–1729.
 29. Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor – positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): the SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1584–1593. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2259.
 30. Fait T. Klimakterická medicína. Maxdorf 2006: 15–17.
 31. Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist* 2011; 16(11): 1658–1664. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0174.
 32. Loprinzi CL, Zahasky KM, Sloan JA et al. Tamoxifen-induced hot flashes. *Clin Breast Cancer* 2000; 1(1): 52–56.
 33. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453): 60–62.
 34. Thurlimann B, Keshavian A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 353(26): 2747–2757.
 35. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561): 559–570.
 36. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484): 455–462.
 37. Mar Fan HG, Houédé-Tchen N, Chemerynsky I et al. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 983–987. doi: 10.1093/annonc/mdp394.
 38. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG Trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3278–3283. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6379.
 39. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9247): 2059–2063.
 40. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP et al. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 337–345.
 41. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5147–5152. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9230.
 42. Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR et al. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 60(5): 583–586.
 43. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003; 6(1): 45–52.
 44. Kendall A, Dowsett M, Folkler E et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 584–587.
 45. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Practice* 2012; 8(3): 144–148. doi: 10.1200/JOP.2011.000352.
 46. Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency – a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992; 15(2): 121–127.
 47. Key T, Appleby P, Barnes I et al. Endogenous hormones and breast cancer collaborative group. endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(8): 606–616.
 48. Lønning PE, Haynes B, Straume AH et al. Exploring breast cancer estrogen disposition: the basis for endocrine manipulation. *Clin Cancer Res* 2011; 17(15): 4948–4958. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0043.
 49. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local oestrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994; 61(1): 178–180.
 50. Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan J et al. Phase III randomized double blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 969–973.
 51. Van der Laak JA, de Bie LM, de Leeuw H et al. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol* 2002; 55(6): 446–451.
 52. Informace o přípravku Regelle Intimed. [online]. Dostupné z: http://www.dmdrogeriemarkt.cz/cz_homepage/nove/nove_produkty/771700/regelle.html; <http://www.intimedcare.cz/>.
 53. Donders G, Neven P, Moegle M et al. Ultra-low-dose estradiol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145(2): 371–379. doi: 10.1007/s10549-014-2930-x.
 54. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3394–3400. doi: 10.1200/JCO.2014.60.7366.
 55. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 8): viii26–viii35.
 56. McCloskey E, Eastell R, Lakner G et al. Initial results from the LEAP study: the first direct comparison of safety parameters between aromatase inhibitors in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Suppl 1): abstr. 2052.
 57. Štěpán J. Osteoporóza a zlomeniny ve vyšším věku. [online]. Dostupné z: <http://www.osteoliga.cz/index.php/osteoporóza>.
 58. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103(2A): 125–175.
 59. Roberts SE, Goldacre MJ. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968–98: database study. *BMJ* 2003; 327(7418): 771–775.
 60. Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003; 14(11): 879–883.
 61. Coleman RE. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the 'Arimidex', tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl): 5s; abstr. 511.
 62. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3229–3635.
 63. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007; 8(2): 119–127.

64. Hadji P, Body JJ, Aapro MS et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1407–1416. doi: 10.1093/annonc/mdn164.
65. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 669–683.
66. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zoledronic acid effectively prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 820–828.
67. Brufsky A, Harker WG, Beck JT et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 829–836.
68. Bundred N, Cambell I, Coleman R et al. Zoledronic acid in the prevention of cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women receiving letrozole as adjuvant therapy for early breast cancer (ZOFAST study). Nice, France: Presented at 5th European Breast Cancer Conference, 21–25 March 2006; abstr. 12.
69. Schenk N, Lombart A, Frassoladti A et al. The E-ZO-FAST trial: zoledronic acid (ZA) effectively inhibits aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (EBC) receiving adjuvant letrozole (LET). Barcelona, Spain: presented at ECCO 14: the European Cancer Conference, 23–27 September 2007; abstr. 2008.
70. De Boer R. Zoledronic acid in the prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women receiving letrozole as adjuvant therapy for early breast cancer (ZO-FAST Trial). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1): S36; abstr. 501.
71. Coleman R, Gnant M, Paterson A et al. Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Program and abstracts of the 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2013; San Antonio, Texas; abstr. S4–07.
72. Crew K, Greenlee H, Capodice J et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(25): 3877–3883.
73. Henry N, Giles J, Ang D et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111(2): 365–372.
74. Cuzick J, Sestak I, Cella D. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC Trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(12): 1143–1148. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70259-6.
75. Hadji P, Kieback D, Tams J et al. Correlation of treatment-emergent adverse events and clinical response to endocrine therapy in early breast cancer: a retrospective analysis of the German cohort of TEAM. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2566–2572.
76. Huober J, Cole B, Wu J et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome: a retrospective analysis of the monotherapy arms of the BIG 1-98 trial. Paper presented at: 2011 ASCO Annual Meeting; June 2011, Chicago, IL.
77. Cutolo M, Villaggio B, Serio B et al. Synovial fluid estrogens in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2003; 3(3): 193–198.
78. Moraless L, Pans S, Paridaens R et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104(1): 87–91.
79. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015; 33(10): 1104–1111. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1547.
80. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L et al. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATTOL study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(1): 127–134.
81. Khan Q, Reddy P, Kimler B et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25 hydroxy vitamin D levels, joint pains, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(1): 111–118. doi: 10.1007/s10549-009-0495-x.
82. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1154–1160. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4708.
83. Greenlee H, Crew KD, Shao T et al. Phase II study of glucosamine with chondroitin on aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with breast cancer. *Supp Care Cancer* 2013; 21(4): 1077–1087. doi: 10.1007/s00520-012-1628-z.
84. Kubo M, Onishi H, Kuroki S et al. Short term and low-dose prednisolone administration reduces aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2012; 32(6): 2331–2336.
85. Henry N, Banerjee M, Wicha M et al. Pilot study of duloxetine for treatment of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms. *Cancer* 2011; 117(24): 5469–5475. doi: 10.1002/cncr.26230.
86. Andreetta C, Smith I. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer. *Cancer Lett* 2007; 251(1): 17–27.

Sledování cirkulujících hladin estradiolu u pacientek s karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy – přínos v klinické praxi

Circulating Levels of Estradiol in Breast Cancer Patients Treated with Aromatase Inhibitors and Their Clinical Implications

Petráková K.^{1,2}, Krásenská M.¹, Valík D.^{3,4}, Holánek M.¹, Palácová M.¹, Demlová R.^{4,5}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Lékařská fakulta MU, Brno

³ Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Inhibitory aromatázy v adjuvantním podání zlepšily léčebné výsledky u postmenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu. Neměly by však být používány u premenopauzálních pacientek. Menopauzální stav je jedním z nejdůležitějších kritérií pro výběr adjuvantní hormonální léčby. Mezi menopauzálním stavem a funkcí ovarií nemusí být přímý vztah, i pacientky s amenoreou mohou mít premenopauzální hladiny estradiolu. Složitější je situace u pacientek užívajících tamoxifen, který může zvyšovat hladiny estradiolu i u pacientek s amenoreou. Při změně adjuvantní hormonální léčby je proto u těchto pacientek nutné změřit hladiny estradiolu. Další skupinou pacientek, u kterých je třeba opatrnosti při indikaci inhibitorů aromatázy, jsou premenopauzální pacientky, u kterých byl menopauzální stav navozen chemoterapií. K obnovení ovariálních funkcí po podání chemoterapie může dojít po různě dlouhé době. V průměru to je 12 měsíců (4–59) a ne vždy musí být doprovázeno obnovením menstruace. Před nasazením inhibitorů aromatázy je proto důležité změřit hladiny estradiolu nejlépe opakovaně v odstupu 3–4 měsíců. U žen mladších 40 let je vysoká pravděpodobnost obnovení ovariálních funkcí, a proto by neměly být léčeny inhibitory aromatázy samotnými. Z tohoto důvodu je sledování cirkulujících hladin estradiolu před léčbou inhibitory aromatázy hlavně u žen mezi 40. a 50. rokem života důležité.

Klíčová slova

karcinom prsu – premenopauza – postmenopauza – perimenopauza – estradiol – inhibitory aromatázy

Summary

Adjuvant treatment with aromatase inhibitors improves outcomes in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer; however, they should not be used in premenopausal women. Menopausal status is the most important factor in the choice of the hormonal treatment. There is no direct correlation between amenorrhea and ovarian function, as even the patients with amenorrhea may present with premenopausal plasma estradiol levels. The evaluation of hormonal status becomes more complicated in patients taking tamoxifen, which might lead to further increase of plasma estradiol levels. Therefore, its evaluation before and during the treatment with aromatase inhibitors is clinically important. There is a considerable caution needed when indicating aromatase inhibitors in patients with menopause caused by previous adjuvant chemotherapy, while recovery of ovarian function may appear after a certain period. This could take from 4 to 59 months (12 months on average) and it might not be accompanied by menses. This happens typically in women younger than 40 years, who should, therefore, not be treated by aromatase inhibitors alone. This supports the notion that monitoring of plasma estradiol levels is crucial in women from 40 to 50 years of age, especially before the start of aromatase inhibitors treatment.

Key words

breast cancer – premenopause – postmenopause – perimenopause – estradiol – aromatase inhibitors

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413 pro RECAMO.

This work was supported by MEYS – NPS I – LO1413 for RECAMO.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have 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.



MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a Masarykův onkologický
ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: petrakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 2. 2016

Přijato/Accepted: 29. 6. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20163550>

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější malignitou žen na celém světě. Incidence stoupá, zvláště ve vyspělých zemích západní Evropy a USA, a zvyšuje se s věkem – nejčastěji postihuje ženy ve věku 50–75 let. V roce 2011 bylo hlášeno v ČR 67,4 případu na 100 000 osob. Při stoupající incidenci v ČR mortalita stagnuje a za poslední roky dokonce klesá (v roce 2011 bylo hlášeno 15,39 úmrtí na 100 000 osob). Na tomto faktu se v nemalé míře podílí i účinnější léčba.

Předmětem zkoumání mnohých prací je otázka nalezení vztahu mezi cirkulujícími hladinami estrogenů a rizikem vzniku karcinomu prsu. Některé práce prokázaly tento vztah u postmenopauzálních žen. Ženy s vyšší hladinou cirkulujících estrogenů mají vyšší riziko vzniku karcinomu prsu. Cirkulující estrogeny jsou tvořeny z největší části estrogenem, estradiolem a estronem sulfátem [1]. U premenopauzálních žen jsou estrogeny produkovány hlavně v granulózových buňkách ovarií, méně potom v jiných tkáních jako např. v mezenchymálních buňkách podkožního tuku, buňkách prsní žlázy a kostech [2]. U postmenopauzálních žen je produkce estrogenů v ovariích z velké části ukončena a hlavním zdrojem estrogenů se stane androstendion, který je produkován přibližně ze dvou třetin v kůži nadledvin a z jedné třetiny v ovariích. Androstendion se potom působením enzymu aromatázy mění zejména v tukové tkáni na estradiol [3].

Plazmatické a tkáňové hladiny estrogenů nemusí vždy korelovat. Hladina estradiolu měřená přímo v lyzátu nádoru je přibližně 20krát vyšší než plazmatická hladina estradiolu. Jedním z důvodů může být různá aktivita enzymu aromatázy v různých tkáních, ale příčinou mohou být i další faktory – lokální, např. vlastnosti intersticia, nebo celkové, např. hyperthyroidismus [4]. Dlouho se vedly diskuze o tom, zda je pro vznik nádoru důležitá pouze hladina estrogenů v nádoru, resp. v jeho stromatu, nebo se na něm podílí i plazmatická hladina estrogenů. Poslední práce však prokázaly význam nejenom hladin v nádoru, ale i plazmatických hladin estrogenů při vzniku karcinomu prsu [5]. Některé práce předpokládají, že by cirkulující

hladina estradiolu mohla být měřítkem hormonální senzitivity karcinomu prsu a mohla by se využívat k individualizaci léčby pacientek [6].

Medián věku českých pacientek s karcinomem prsu v době stanovení diagnózy je 61 let. Přibližně 20 % pacientek v ČR je v době diagnózy mladší než 50 let a 15 % je ve věku 40–50 let [7]. Věk menopauzy u žen v Evropě je kolem 51 let. Velká část žen léčených pro karcinom prsu je tedy ve věku premenopauzálním nebo perimenopauzálním. Přibližně 75 % pacientek má karcinom prsu s pozitivními estrogenovými receptory (ER). Velmi důležitou součástí adjuvantní léčby těchto pacientek je hormonální léčba, která pro ně může být často přínosnější než chemoterapie. Důležité však je, aby byla indikována správně, což souvisí se správným určením menopauzálního stavu pacientek.

Řada klinických studií u postmenopauzálních žen prokázala větší účinnost adjuvantní hormonální léčby, jejíž součástí je inhibitor aromatázy, ve srovnání s tamoxifenem samotným. Výsledky těchto studií zohledňují i všechna mezinárodní doporučení. Součástí adjuvantní hormonální léčby postmenopauzálních pacientek by měl být inhibitor aromatázy buď jako iniciační léčba, nebo sekvenční léčba po 2–3 letech předchozí léčby tamoxifenem, hlavně u pacientek s vyšším rizikem relapsu onemocnění [8].

Standardem adjuvantní hormonální léčby u premenopauzálních pacientek je tamoxifen s nebo bez ovariální suprese, již lze dosáhnout podáváním LHRH (hormon uvolňující luteinizační hormon) agonistů nebo ovariectomií. Velká část premenopauzálních pacientek s pozitivními ER je však nejdříve léčena adjuvantní chemoterapií, která může následně ovlivnit činnost ovarií, a tím snížit i hladiny cirkulujících estrogenů.

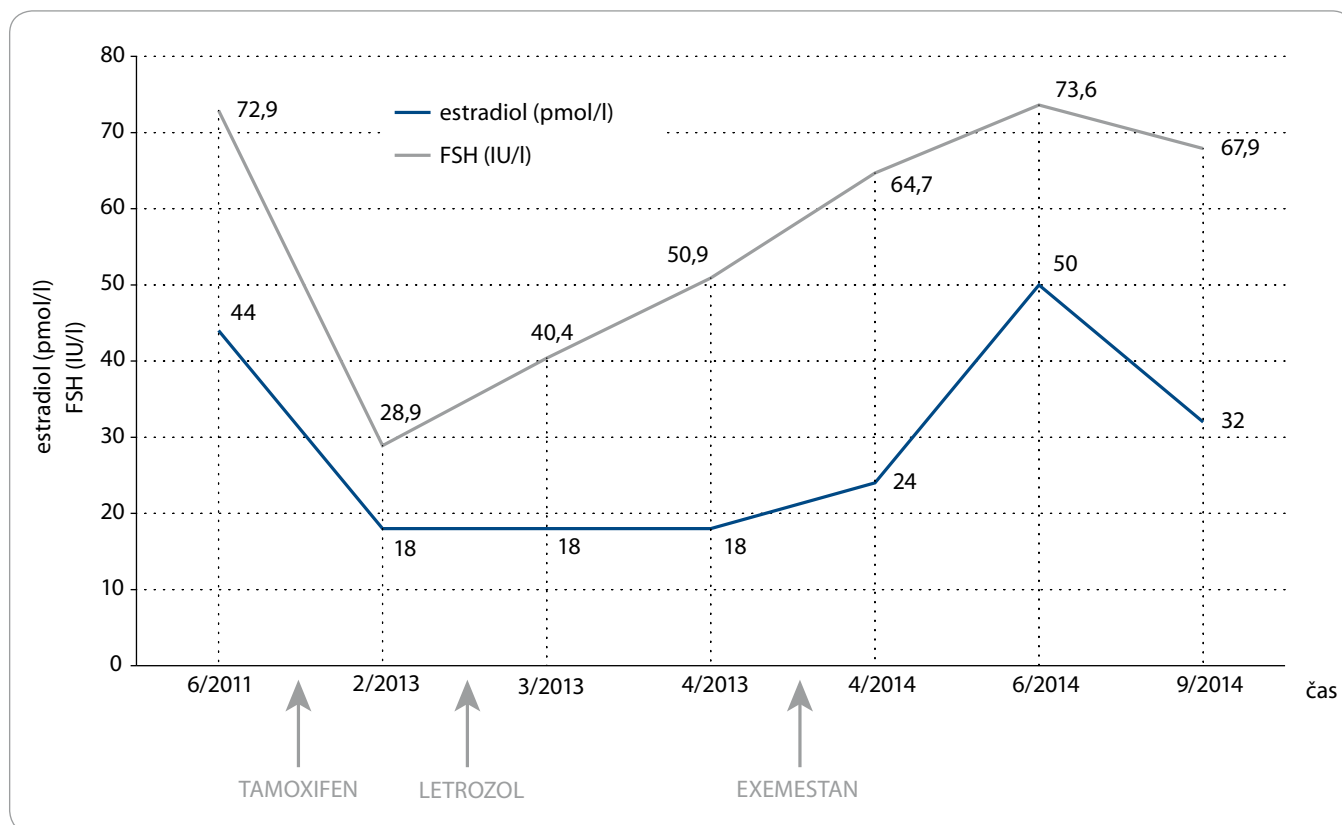
Tamoxifen a inhibitory aromatázy mají rozdílný mechanismus účinku. Tamoxifen je účinný nezávisle na věku pacientky, menopauzálním stavu nebo předchozím podání chemoterapie [9]. Působí přímo na nádorové buňky tím, že se váže kompetitivně s estradiolem na ER v jádře nádorových buněk. Má několikanásobně vyšší afinitu k těmto re-

ceptorům než estradiol, a proto estradiol z vazby vytěšňuje. Kromě toho má vliv na řídicí hormonální osu hypotalamus–hypofýza–ovaria. U postmenopauzálních pacientek může proto docházet při léčbě tamoxifenem k poklesu hladin luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH), nemá však obvykle vliv na hladinu estradiolu [10].

Inhibitory aromatázy snižují hladinu estrogenů inhibicí nebo inaktivací enzymu aromatázy v periferní tkáni a v nádoru. U žen s reziduální ovariální funkcí může pokles estrogenů cestou inhibice aromatázy způsobit zvýšení hladin gonadotropinů cestou zpětné vazby, což může mít za následek zvýšenou produkci estrogenů v ovariích a zvýšenou stimulaci nádorových buněk [11]. Inhibitory aromatázy byly původně využívány právě k navození ovulace u premenopauzálních pacientek. V této indikaci mohou být dokonce účinnější než selektivní modulátor ER, clomiphen citrát, který se k tomuto účelu obvykle užívá. Kombinace LHRH agonistů a inhibitorů aromatázy je dodnes používána ke stimulaci ovulace před *in vitro* fertilizací [12].

Určení menopauzálního stavu pacientek

Jedním z hlavních rozhodovacích kritérií při výběru adjuvantní hormonální léčby je menopauzální stav pacientky. Neexistuje přitom jednoznačná definice menopauzálního stavu. NCCN definuje menopauzu u pacientek mladších 60 let jako amenoreu v trvání více než 12 měsíců za předpokladu, že pacientka není léčená chemoterapií, tamoxifenem nebo ovariální supresí a pacientka má postmenopauzální hladinu estradiolu a FSH. V literatuře se můžeme setkat s různými definicemi menopauzálního stavu. Dokladují to klinické studie, které zkoumaly přínos inhibitorů aromatázy v adjuvantní léčbě pacientek s karcinomem prsu, které měly různé definice menopauzálního stavu jako kritérium pro zařazení pacientky do studie. Nejprísnější kritéria pro definici menopauzálního stavu, který je při hodnocení účinnosti inhibitorů aromatázy důležitý, byla ve studii BIG-1-98 [13]. Se stejným problémem se můžeme setkat i v současné



Graf 1. Průběh hladin estradiolu a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) u postmenopauzální pacientky s karcinodem prsu.

Léčena adjuvantní chemoterapií na bázi antracyklinů a taxánů a adjuvantní hormonoterapií – v úvodu tamoxifen, pro jeho intoleranci výměna na letrozol, pro projevy oční alergie následně podáván exemestan. Je patrné ovlivnění hladiny FSH tamoxifenem. Zvýšení hladiny estradiolu při léčbě exemestanem může být způsobeno interferencí exemestanu a jeho metabolitů s estradiol antisérem.

Měřeno metodou Cobas E601 firmy Roche.

probíhajících klinických studiích, které menopauzální stav definují různě anebo určení menopauzálního stavu ponechávají na lékaři samotném.

U většiny žen dochází k navození menopauzy mezi 40. a 50. rokem života, u malé části (3–5 %) je to již před 40. rokem života. Biochemicky lze tento stav definovat jako vzestup cirkulujících hladin FSH a pokles hladin estradiolu. K těmto změnám však nedochází skokem, ale postupně. Nejříve se zvedá hladina FSH, a to někdy již 10 let před menopauzou ženy a až následně klesá hladina estradiolu. Období postupného poklesu hladin estradiolu lze označit za perimenopauzu neboli přechod. Délka perimenopauzy je u žen různě dlouhá. Pracovní skupina pro problematiku reprodukčního stárnutí označila FSH za nejlepší marker určení menopauzálního stavu žen [14].

Při indikaci adjuvantní léčby inhibitory aromatázy by si měl být onkolog jist, že

je pacientka menopauzální, tedy že má pacientka nízkou hladinu plazmatického estradiolu. Jinak by byla léčba inhibitory aromatázy nejenom neúčinná, ale dokonce kontraindikována. Proto je před nasazením inhibitorů aromatázy u perimenopauzálních patientek vhodné provést odběr ke stanovení plazmatické hladiny FSH a estradiolu nejlépe opakovaně v odstupu 2–3 měsíců. Plazmatické hladiny estradiolu a FSH totiž mohou v případě zachování reziduálních ovariálních funkcí kolísat. Situaci může komplikovat i předchozí dlouhodobá hormonální antikoncepce (HAK), kterou velká část žen ve věku mezi 45. a 50. rokem života užívá.

Příklad z klinické praxe

U 48leté pacientky byl v červnu 2012 diagnostikován levostranný karcinom prsu cT1 N0 M0. V době diagnózy pacientka již 30. rokem užívala HAK a nemenstruo-

vala. Pacientka podstoupila parciální mastektomii a vyšetření sentinelové uzliny. Histologické vyšetření potvrdilo invazivní duktální karcinom, pT1c N0 (0/2) M0, G1, ER 100 %, PgR 100 %, Ki-67 6 %, L0 V0, HER2 amplifikace. Vzhledem k příznivému fenotypu nádoru, vysoké pozitivitě hormonálních receptorů a jeho velikosti jsme se u pacientky klonili k adjuvantní léčbě bez chemoterapie, tedy pouze adjuvantní hormonální léčbě a adjuvantnímu podání trastuzumabu. Tuto možnost nabízela klinická studie III. fáze Safe HER, do které jsme pacientku zařadili. Po měsíci léčby začala mít pacientka výrazné potíže s projevy CNS symptomatologie – závratě, nejistota při chůzi, diplopie, neschopnost delší chůze. S podezřením na metastatické postižení CNS byla došetřena magnetickou rezonancí, podezření však nebylo potvrzeno. Potíže ustoupily po vysazení tamoxifenu. U pacientky byla

indikována změna hormonální léčby na inhibitory aromatázy, a proto byly odebrány hladiny FSH a estradiolu. Nebyla však nalezena shoda – hladina FSH byla evidentně postmenopauzální (61,6 IU/l), zatímco hladina estradiolu výrazně premenopauzální (1 983 pmol/l). Za měsíc jsme provedli kontrolní odběr, kdy obě hodnoty indikovaly postmenopauzální stav pacientky (FSH 78 IU/l a estradiol 38 pmol/l) (tab. 1). Patientka zahájila léčbu inhibitory aromatázy. Pro potvrzení menopauzy jsme hladinu hormonů kontrolovali za další měsíc, v říjnu 2012, kdy byla naměřena hodnota FSH 26 IU/l a hodnota estradiolu 1 959 pmol/l, a v listopadu 2012 FSH 2,2 IU/l a estradiol 3 777 pmol/l. Léčba inhibitory aromatázy byla u pacientky vysazena a pro podezření z extraovariální produkce estradiolu byla pacientka došetřena pomocí CT. Diseminace onemocnění ani duplicitní malignita však nebyly potvrzeny. Vzhledem k premenopauzálním hodnotám FSH a estradiolu byla u pacientky indikována kombinace LHRH analoga a inhibitorů aromatázy.

Extrémně kolísavé hodnoty FSH a estradiolu u pacientky lze vysvětlit předchozím dlouhodobým užíváním HAK, co způsobilo dlouhodobý útlum osy hypotalamus–hypofýza–ovaria.

Metody měření hladin estradiolu a FSH

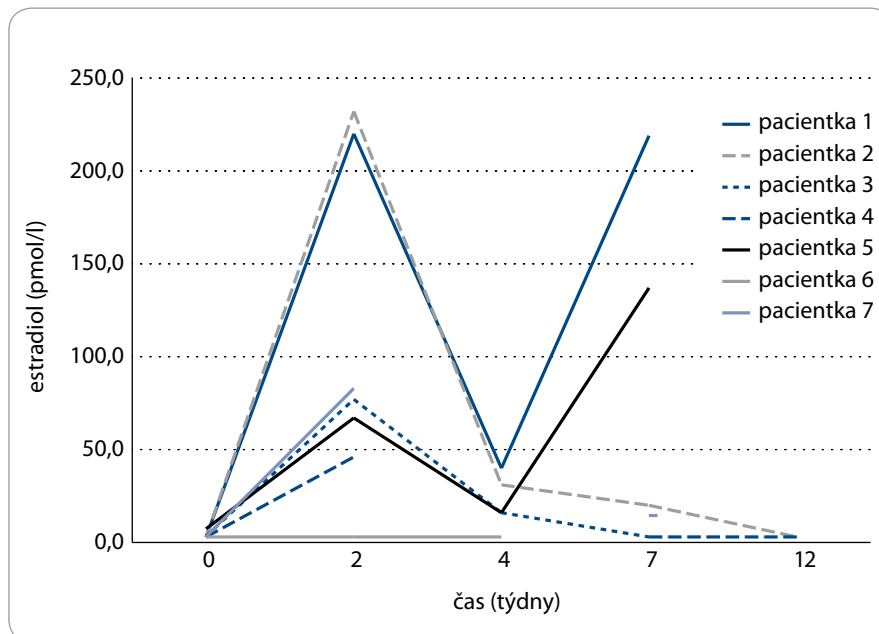
V běžné klinické praxi se plazmatické hladiny hormonů měří pomocí metod na principu imunoanalýzy certifikovaných pro *in vitro* diagnostiku, které jsou však méně citlivé pro sledování nízkých hladin estrogenů. Dle metod používaných v Masarykově onkologickém ústavu (Roche FSH a Estradiol III) by hladina FSH u postmenopauzálních patientek měla být vyšší než 25,8 IU/ml a hladina estradiolu by neměla být vyšší než 183 pmol/l [15]. Některé zdroje udávají hladinu FSH u postmenopauzálních žen vyšší než 40 IU/ml, což je v souladu s požadavky některých klinických studií [16].

Užívané analytické metody stanovení hladiny estradiolu byly historicky vyvinuty jako technika měření hormonálních hladin premenopauzálních žen pro potřeby vyšetření v reprodukční

Tab. 1. Hladiny FSH a estradiolu v čase.

Datum	9/2012	10/2012	11/2012	12/2012	2/2013
FSH (IU/l)	61	78	26	5,5	20
Estradiol (pmol/l)	1 893	38	1 959	3 777	18

FSH – folikulostimulační hormon



Graf 2. Sérové hladiny estradiolu u žen se souběžným podáním inhibitorů aromatázy a estradiolu vaginálně (Vagifem). Podle [23].

medicině, kde se fyziologické hodnoty estradiolu pohybují zhruba mezi 100 a 1 000 pmol/l a výše. Výhodou těchto technik – prakticky vždy imunoesejí – je jejich relativní jednoduchost, robustnost, rychlost provedení testu, přijatelná cena a malý objem vzorku krve (resp. séra nebo plazmy), z něhož je vyšetření možné provést. Určitá limitace správnosti výsledku je v tomto případě akceptovatelná a nemá žádný zásadní dopad na klinické rozhodování, kdy navíc často posuzujeme změnu a trend hodnot v čase. Tato limitace správnosti stanovení může mít řadu důvodů analytické a neanalytické povahy, v praxi je většinou dána interferencemi látek steroidní povahy v analyzovaném klinickém vzorku (typicky fulvestrant). V případě měření hladin estradiolu u postmenopauzálních žen a zejména potom žen s karcinomem prsu léčených inhibitory

aromatázy je však jejich užití problematické a v určitých situacích může ne zcela přesný výsledek nebo jeho chybná interpretace vést k nesprávnému rozhodnutí o léčbě konkrétní pacientky (graf 1). Většina běžně užívaných imunoanalytických neextrakčních technik neměří hodnotu estradiolu nižší než 30 pmol/l. Na našem pracovišti je používána metoda, jejíž mez stanovitelnosti je 18,4 pmol/l (www.mou.cz). Ze studií, kde byly hladiny estradiolu u žen léčených inhibitory aromatázy měřeny vysoce senzitivními metodami (dnes obvykle LC/MS s extrakcí a zahuštěním vzorku) víme, že by měly být nižší než 10 pmol/l, avšak neumíme dobře vyhodnotit, zda je pacientka účinně léčena, pokud jsou během léčby její naměřené hodnoty estradiolu např. 30 pmol/l či 50 pmol/l. Neumíme rozpoznat, zda je to výsledek možných interakcí během měření (limitace někte-

Tab. 2. Přehled metod měření estradiolu. Volně upraveno dle [18].

Technika	Měřené postmenopauzální hodnoty estradiolu danou technikou	Kde je vhodné techniku použít
Imunoeseje <i>přímé</i> výhody: jednoduchost, rychle dostupný výsledek, finanční nenáročnost, automatizace nevýhody: nedostatečná senzitivita, většina neumí stanovit hodnoty < 30 pmol/l <i>nepřímé</i> výhody: citlivé, některé měří hodnoty < 3 pmol/l nevýhody: náročnost metody	9 prospektivních studií, 4 přímé techniky měření rozmezí estradiolu: 21,7–101 pmol/l nepřímé techniky rozmezí estradiolu: 22–58,7 pmol/l	vyšetření klinických vzorků premenopauzálních žen, vyšetřování fertility vyšetřování klinických vzorků postmenopauzálních žen a mužů; ve výzkumu zahrnujícím hormonální agens
Tandemová hmotnostní spektrometrie výhody: přesné, senzitivní, některé detekují hladiny < 3 pmol/l nevýhody: finančně náročné, nároky na vybavení laboratoře a personál, malá dostupnost, dosud ne zcela optimalizovaná metodologie	rozmezí estradiolu: 4,0–67,9 pmol/l	pokud je použita ověřená a vhodná metodologie – široké spektrum užití
Bioeseje výhody: senzitivní nevýhody: technická a časová náročnost	rozmezí estradiolu: 7,2–12 pmo/l	ověřená technika pro měření hladin estradiolu u dětí

rých metod je dobře popsána zejména při léčbě steroidním inhibitory aromatázy exemestanem), nebo známka neúčinné léčby. Někteří autoři se dokonce domnívají, že pracoviště, které nemá dostupnou vysoce senzitivní techniku měření, by nemělo vůbec ženy inhibitory aromatázy léčit [17]. Přehled metod měření hladin estradiolu, jejich výhod a limitací uvádí tab. 2. Nepřímé imunoeseje využívají preanalytickou purifikaci analytu – v případě stanovení estradiolu je estradiol separován od svého nosiče (sex hormone binding protein nebo albumin – SHBG) a od konjugovaných, ve vodě rozpustných estrogenů (např. estron-sulfát), které mohou zkříženě reagovat s anti-estradiol protilátkami užitými v metodě. Velmi vhodnou je tato metoda v kombinaci s chromatografií pro stanovení estradiolu v případě léčby steroidním inhibitory aromatázy exemestanem. Bioeseje, jako např. HeLa cell DNA esej, jsou vysoce senzitivní techniky s detekčními limity estradiolu od 1,0 do 7,3 pmol/l. Jsou založeny na interakci ligand-protein, avšak namísto protilátky (antiséra) je použit fyziologický

Tab. 3. Incidence amenorea po různých chemoterapeutických režimech [17].

Režim	< 30 let (%)	30–40 let (%)	≥ 40 let (%)
AC 4x	0	< 5	20–25
CMF 6x	–	13	57–63
CAF/FEC	23–47		80–90
AC 4x → paclitaxel 4x	–	55	–

AC – doxorubicin a cyklofosfamid, CMF – cyklofosfamid, metotrexát a 5-fluorouracil, CAF/FEC – cyklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorouracil/5-fluorouracil, epirubicin a cyklofosfamid

ligand, ER [18], nejsou však obvykle certifikovány pro *in vitro* diagnostiku.

Chemoterapií indukovaná amenorea

U velkého procenta premenopauzálních patientek může dojít v důsledku podání adjuvanční chemoterapie ke snížení ovariálních funkcí, které mohou u části patientek vést k trvalému navození chemoterapií indukované menopauzy (chemotherapy-induced amenorrhea – CIA) [19]. Četnost vzniku CIA je závislá na věku pacientky, délce chemo-

terapie a složení chemoterapie. Nejvyšší procento CIA způsobují hlavně alkylační látky (tab. 3).

Důvodem CIA je primární ovariální selhání po podané chemoterapii. Dochází ke snížení počtu sekundárních folikulů až k úplnému chybění folikulů s ovariální fibrózou, histologicky často identické se změnami u postmenopauzálních žen. Biochemicky se projevuje nízkou hladinou estradiolu a vysokou hladinou FSH a LH. U mladších žen může být CIA dočasná a k obnovení ovariálních funkcí dochází v 22–56 %, u starších v 0–11 %.

Tab. 4. Pacientky léčené tamoxifenem s amenoreou.

Rok narození	1962	1964	1967	1977	1978
FSH (IU/l)	19	35	16	28	18
Estradiol (pmol/l)	53	1 086	528	3 200	486

FSH – folikulostimulační hormon

K obnovení ovariálních funkcí po podání chemoterapie může dojít po různých dlouhých dobách. V průměru to je 12 měsíců (4–59) a ne vždy musí být doprovázeno obnovením menstruace. K obnovení ovariálních funkcí po chemoterapii může dojít výjimečně i v případech, když se naměřené plazmatické hladiny FSH a estradiolu pohybují v rozmezí určeném pro postmenopauzální stav [11,20].

Při zahájení léčby inhibitory aromatázy je potřeba myslet na to, že u pacientek premenopauzálních s ovariální produkcí estrogenů je léčba inhibitory aromatázy neúčinná, ba dokonce kontraindikovaná. Pokles estrogenů při léčbě inhibitory aromatázy by mohl cestou zpětné vazby zvýšit hladinu gonadotropinů a následně ještě zvýšit produkci estrogenů ve funkčních ovariích, a tím stimulovat růst nádorových buněk. Hladina estradiolu by při účinné léčbě inhibitory aromatázy měla být optimálně ≤ 5 pmol/l. Nízké plazmatické hladiny estradiolu je však problematické změřit pomocí metod obvykle používaných v biochemických laboratořích.

V důsledku poklesu plazmatických hladin estrogenů při léčbě inhibitory aromatázy mají pacientky často projevy atrofické vaginitidy (18,5 % ve studii ATAC) a dyspareunii (17,3 % ve studii ATAC) [21]. Tyto problémy bývají u žen léčených inhibitory aromatázy často řešeny vaginální aplikací estrogenů. Vstřebávání lokálních estrogenů je však interindividuálně variabilní. U pacientek, u nichž dochází ke zvýšenému vstřebávání cestou vaginální sliznice, může dojít ke vzestupu plazmatických hladin estradiolu a tím zrušení léčebného účinku inhibitorů aromatázy. Optimálním postupem by bylo měření hladin estradiolu před a po aplikaci lokálních estrogenů (graf 2). Tento postup je však v klinické praxi nereálný. Lokální léčbu estrogeny

u pacientek léčených inhibitory aromatázy je proto potřeba důkladně zvážit a spíše se jí vyhnout [22,23].

Smith et al sledovali celkem 45 pacientek ve věku 39–52 let s CIA, které byly léčené inhibitory aromatázy. Pouze 73 % pacientek mělo postmenopauzální hodnoty plazmatických hladin hormonů a léčba inhibitory aromatázy u nich byla účinná. Podávání inhibitorů aromatázy u pacientek s CIA může dokonce způsobit rychlejší obnovení ovariálních funkcí. Jedna pacientka v sledovaném souboru během léčby dokonce otěhotněla bez předchozího obnovení menstruace [11].

Cuzick et al ve své metaanalýze klinických studií, které hodnotily úlohu LHRH analogů v adjuvantní léčbě premenopauzálních pacientek, potvrdili jejich přínos u pacientek mladších 40 let [24]. U pacientek s CIA musíme pamatovat na to, že ovariální funkce nemusí korelovat s menstruací. Pokud u pacientek s CIA indikujeme kombinaci tamoxifenu a LHRH analogů s úmyslem využít snížení ovariálních funkcí předchozí chemoterapií a s plánem nasadit LHRH analoga až po jejich obnovení, musíme pravidelně (nejlépe jednou za 3–4 měsíce) kontrolovat plazmatické hladiny hormonů jako markeru obnovení ovariálních funkcí. Podle našich zkušeností může často docházet při obnovování ovariálních funkcí nejdříve ke vzestupu estradiolu při jednoznačně postmenopauzálních hodnotách FSH, které mohou klesnout do hodnot premenopauzálních až v rozmezí několik měsíců.

Je potřeba se zmínit i o vhodnosti kontroly suprese hladin estradiolu u premenopauzálních pacientek, kterým jsou LHRH analoga podávána s cílem snížení hladin estradiolu. U malého procenta pacientek, hlavně u pacientek s vyšším body mass indexem, může být

efekt ovariální suprese při této léčbě nedostatečný, a tudíž je v léčbě zbytečné pokračovat [25].

Vliv tamoxifenu na plazmatické hladiny hormonů

Adjuvantní hormonální léčba se u pacientek s pozitivními hormonálními receptory nasazuje bezprostředně po skončení adjuvantní chemoterapie. Pacientky premenopauzální před zahájením léčby chemoterapií mohou mít v té době CIA, tedy nebudou menstruat. Jedním z vedlejších účinků léčby tamoxifenem může být amenorea, která nemusí souviset s plazmatickou hladinou FSH a estradiolu. Při léčbě tamoxifenem tedy nelze usuzovat na menopauzální stav podle přítomnosti nebo nepřítomnosti menstruace u pacientky. Pokud tedy chceme u pacientek léčených tamoxifenem s amenoreou přejít na léčbu inhibitory aromatázy, a to hlavně u pacientek mladších 50 let, je nutné potvrdit menopauzální stav změřením plazmatických hladin FSH a estradiolu.

Tamoxifen však může mít vliv i na plazmatické hladiny hormonů premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek. U premenopauzálních pacientek může dojít k vzestupu estradiolu bez vlivu na hladinu FSH a LH. U postmenopauzálních pacientek však může dojít ke snížení hladin estradiolu o 12 %, FSH až o 45,5 % a LH o 48 % [26]. Určení menopauzálního stavu pacientek s CIA s následnou léčbou tamoxifenem může být proto velice obtížné. Pokud však u pacientky plánujeme změnu adjuvantní hormonální léčby z tamoxifenu na inhibitory aromatázy, je určení menopauzálního stavu zásadní. V tab. 4 uvádíme naměřené plazmatické hladiny estradiolu a FSH u našich pacientek s amenoreou při léčbě tamoxifenem při změně léčby na inhibitory aromatázy. Podle naměřených hodnot nebylo možné jednoznačně určit menopauzální stav pacientky. Vzhledem k tomu, že se nelze spolehnout na hladiny FSH, které mohou být výrazně ovlivněny tamoxifenem, doporučujeme orientovat se podle cirkulujících hladin estradiolu, které je však potřeba stanovit opakovaným odběrem, tj. spíše posuzovat trend než jednotlivou změřenou hladinu.

Diskuze

Adjuvantní léčba tamoxifenem redukuje riziko rekurence karcinomu prsu v 15 letech sledování o 12 %. Metaanalýza klinických studií, jež srovnávaly adjuvantní léčbu inhibitory aromatázy s tamoxifenem u postmenopauzálních pacientek, prokázala další zlepšení léčebných výsledků ve smyslu snížení rizika rekurence onemocnění a nesignifikantně i snížení úmrtnosti [27]. S ohledem na uvedené výsledky studií se inhibitory aromatázy staly součástí všech mezinárodních doporučení pro léčbu pacientek s karcinodem prsu a jsou onkology indikovány u většiny postmenopauzálních pacientek s pozitivními ER. Přibližně 20 % pacientek v ČR je v době diagnózy mladší než 50 let [7]. Vzhledem k tomu, že jsou inhibitory aromatázy neúčinné, a dokonce kontraindikované v případě reziduálních ovariálních funkcí, je potřeba velké opatrnosti při nasazení inhibitorů aromatázy právě u této skupiny pacientek. Předchozí podání chemoterapie a následná CIA může komplikovat zhodnocení menopauzálního stavu. Podle absence menstruace nemůžeme usuzovat na postmenopauzu. Monitorace hladin FSH a estradiolu u skupiny žen mladších 50 let je potřebná i během léčby inhibitory aromatázy, kdy k obnovení ovariálních funkcí může dojít až po 59 měsících [11]. Pokud tato monitorace není možná, je lepší pacientku léčit tamoxifenem, než ji vystavit riziku někdy až několikaleté neúčinné léčby inhibitory aromatázy. Pacientky mladší 40 let by neměly být léčené inhibitory aromatázy samotnými vůbec.

U některých pacientek s amenoreou nám však nepomůže ani měření hladin FSH a estradiolu. U pacientek naší kliniky jsme opakovaně naměřili jasně postmenopauzální hodnoty hladin FSH, který je doporučovaný jako nejspolehlivější marker pro stanovení menopauzálního stavu, a současně vysoké premenopauzální hladiny estradiolu, při kterých nemůže být léčba inhibitory aromatázy účinná. Tento nesoulad jsme pozorovali nejčastěji u pacientek, které před stanovením užívaly dlouhodobě HAK, nebo u pacientek, které byly v té době léčené tamoxifenem. Vhodné je odběr opakovat s časovým odstupem (tři měsíce), abychom mohli posoudit event. trend naměřených hodnot.

Na základě těchto rozporuplných skutečností se v roce 2011 sešla skupina expertů pod vedením O. Ortmanna, která vytvořila následující doporučení pro určení menopauzálního stavu pacientek s návrhem léčebných opatření [28].

Ženy bez předchozí léčby v perimenopauze

U žen, u kterých nelze doložit menopauzální stav, je léčba inhibitory aromatázy kontraindikována. Ženy by měly být léčené tamoxifenem. Doporučuje se sledování cirkulujících hladin FSH a estradiolu každých 3–6 měsíců, v případě nástupu menopauzy lze změnit léčbu za inhibitory aromatázy.

Ženy s amenoreou po předchozí léčbě chemoterapií

Délka útlumu ovariálních funkcí po chemoterapii může mít různé dlouhé trvání. Pravděpodobnost obnovení ovariálních funkcí je tím menší, čím je žena blíže věku přirozené menopauzy 51 let. U žen mladších 40 let je vysoká pravděpodobnost obnovení ovariálních funkcí, a proto by neměly být léčené inhibitory aromatázy samotnými. Před zahájením léčby inhibitory aromatázy by měly být změřeny cirkulující hladiny FSH a estradiolu. Pokud jsou hladiny v opakovaném odběru konzistentní s postmenopauzálním stavem, může být léčba inhibitory aromatázy zahájena. Vhodné je sledovat hladiny FSH a estradiolu i během léčby (za tři měsíce, za šest měsíců a potom pravidelně každých šest měsíců během léčby). Pokud není možné sledovat hladiny FSH a estradiolu, neměly by být ženy léčeny inhibitorem aromatázy samotným.

Ženy s nástupem amenorey během léčby tamoxifenem

Ženy s amenoreou při léčbě tamoxifenem, u kterých je plánována další léčba inhibitory aromatázy, by měly mít změřené plazmatické hladiny FSH a estradiolu. Hladiny by měly být změřeny před zahájením léčby inhibitory aromatázy a potom v průběhu léčby (každých 3–6 měsíců).

Závěr

Nesprávně indikovaná léčba inhibitory aromatázy může být pro pacientku spíše

škodlivá než prospěšná. Podle některých prací dochází až u třetiny pacientek během léčby inhibitory aromatázy k obnovení ovariálních funkcí, a tedy neúčinné léčbě. Proto je potřeba věnovat větší pozornost určení menopauzálního stavu hlavně u žen po předchozí léčbě tamoxifenem nebo chemoterapií. Na našem pracovišti pravidelně měříme hladiny FSH a estradiolu u pacientek mezi 40. a 50. rokem života, u kterých zahajujeme léčbu inhibitory aromatázy. Jak jsme již uvedli, hladina FSH může být ovlivněna léčbou tamoxifenem a je méně spolehlivá pro určení menopauzálního stavu než hladina estradiolu. V současnosti používané imunoanalytické laboratorní metody užívané pro stanovení FSH jsou pro tento účel vyhovující, pokud jde o metody pro stanovení estradiolu, je vhodné se zaměřit na metody s výrobcem deklarovanou mezí stanovitelnosti alespoň 20 pmol/l. V klinické praxi je pak třeba se orientovat dle časového trendu cirkulujících hodnot FSH, resp. estradiolu.

Literatura

1. Van Bogaert LJ, Van Craynest MP, Abarca-Quinones J. Direct influence of the three natural estrogens on human mammary gland in vitro. *Horm Metab Res* 1982; 14(11): 598–601.
2. Miller WR. Aromatase and its inhibitors: new biology and clinical perspectives. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6(2): 127–130.
3. Vermulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metabol* 1976; 42(2): 247–253.
4. Southern A, Louis OJ, Gordon GG et al. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38(2): 207–214.
5. Lonning PE, Haynes PB, Straume HA et al. Exploring breast cancer estrogen disposition: the basis for endocrine manipulation. *Clin Cancer Res* 2011; 17(15): 4948–4958. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0043.
6. Dunbier KA, Anderson H, Ghazoui Z et al. Relationship between plasma estradiol levels and estrogen-responsive gene expression in estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1161–1167. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9616.
7. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika; c2006. Dostupné z: www.svod.cz.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771–784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

10. Groom GV, Griffiths K. Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *J Endocrinol* 1976; 70(3): 421–428.
11. Smith IE, Dowsett M, Yap YS et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2444–2447.
12. Mitwally M, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fert Steril* 2001; 75(2): 305–309.
13. Thurliman B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(26): 2747–2757.
14. Burger HG, Hale GE, Robertson DM et al. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007; 13(6): 559–565.
15. Mouč [homepage on the Internet]. Oddělení laboratorní medicíny. Dostupné z: <https://www.mou.cz/oddeleni-laboratorni-mediciny-olm/d115#chapter=1>.
16. Henrich JB, Hughes JP, Kaufman SC et al. Limitations of follicle-stimulating hormone in assessing menopause status: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2000). *Menopause* 2006; 13(2): 171–177.
17. Smith IE, Dowsett M, Yap YS et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2444–2447.
18. Folferd EJ, Lonning PE, Dowsett M. Interpreting plasma estrogen levels in breast cancer: caution needed. *J Clin Oncol* 2014; 32(14): 1396–1400. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9411.
19. Ganz PA, Land SR, Geyer CE et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1110–1116. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7689.
20. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1718–1729.
21. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 45–53.
22. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W et al. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 2008; 13(3): 222–231. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0234.
23. Kendall A, Dowsett M, Folkard E et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 584–587.
24. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzik J, Ambroisine L et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574): 1711–1723.
25. Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): the SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1584–1593. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2259.
26. Lonning PE, Johanssen DC, Lien EA et al. Influence of tamoxifen on sex hormones, gonadotrophins and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52(5): 491–496.
27. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 509–518. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1274.
28. Ortmann O, Pagani O, Jones A et al. Which factors should be taken into account in perimenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(2): 97–104. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.05.005.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwietka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2016

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a. s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2016 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, MBA, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

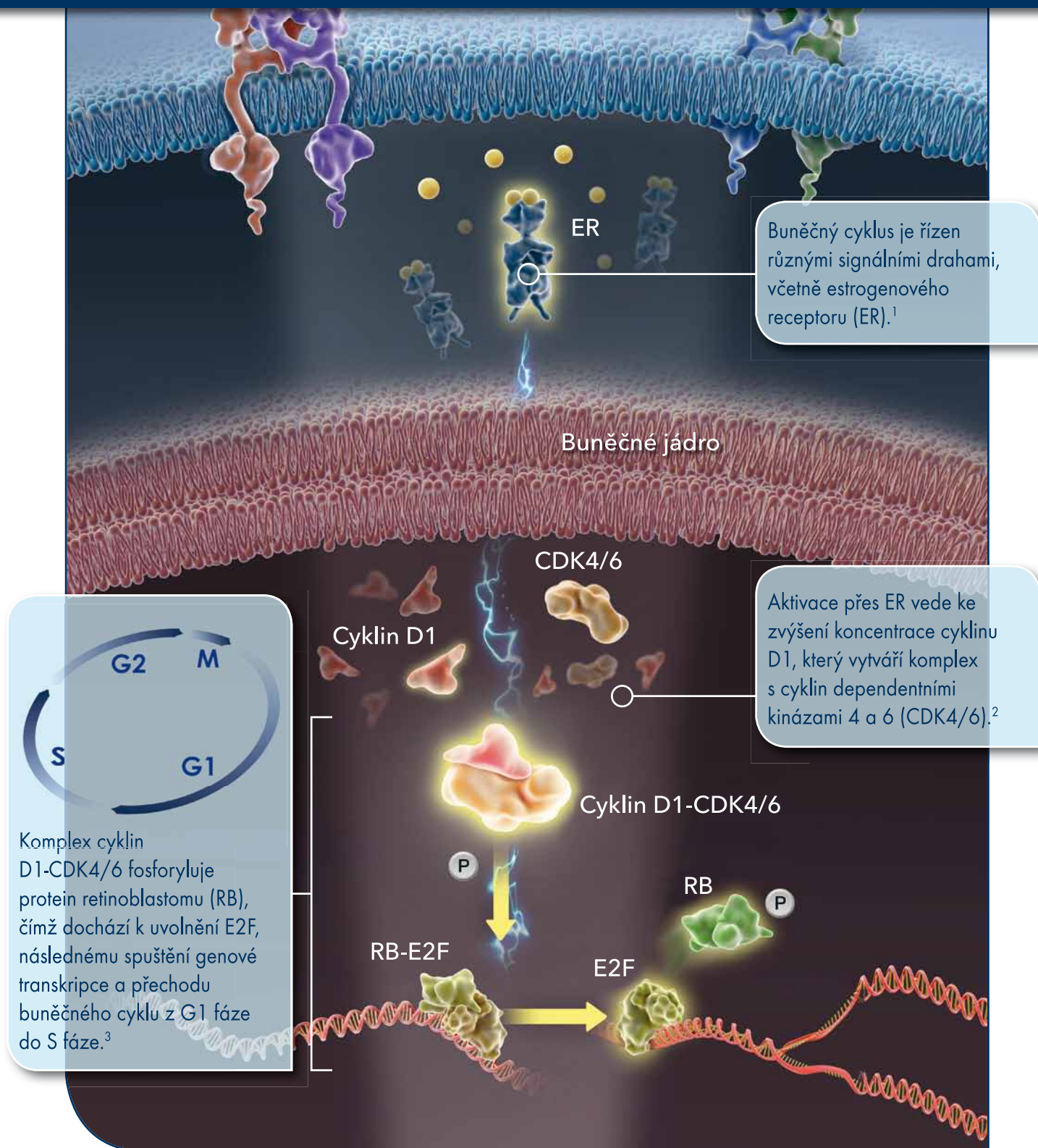
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 9. 2016.

CDK4/6

ŘÍDÍ BUNĚČNOU PROLIFERACI
U ER+ KARCINOMU PRSU



(P) = fosforylace; E2F = E2F transkripční faktor

U ER+ karcinomu prsu zvyšuje estrogenová signalizace aktivitu signální dráhy cyklin D1-CDK4/6-RB, která má za následek ztrátu kontroly proliferace.^{4,5} V preklinických modelech byla zjištěna synergie při duální inhibici CDK4/6 a ER.⁶

Společnost Pfizer zaměřuje svůj výzkum na inhibici CDK4/6.

Reference: 1. Lukas J, Bartkova J, Bartek J. *Mol Cell Biol.* 1996;16(12):6917-6925. 2. Prall OWJ, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. *J Biol Chem.* 1997;272(16):10882-10894. 3. Ji J-Y, Dyson NJ. In: Enders GH, ed. *Cell Cycle Deregulation in Cancer*. New York, NY: Humana Press; 2010:23-42. 4. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-420. 5. Weinberg RA. In: *The Biology of Cancer*. 2nd ed. New York, NY: Garland Science; 2013. 6. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R77. doi:10.1186/bcr2419.

Pfizer Oncology

ONC-2016.01.031

FASLODEXTM v dávce **500mg**
fulvestrant

**VYDRŽTE!
NA CHEMOTERAPII
MÁTE JEŠTĚ ČAS***



HORMONÁLNÍ PÉČE O D

AstraZeneca

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU FASLODEX® 250 mg injekční roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje fulvestrantum (fulvestrant) 250 mg v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** Faslodex je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; Faslodex má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrosvaleově po jedné injekci do každé hýždě (1-2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** Faslodex je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulancii je třeba užívat Faslodex opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu, slabost, nucení na zvracení a zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST, ALP). Dále byly hlášeny infekce močových cest, reakce z přecitlivělosti, anorexie, bolesti hlavy, žilní tromboembolismus, návaly horka, zvracení, průjem, zvýšená hladina bilirubinu, vyrážka a bolest v zádech. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte při 2-8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001. **Datum revize textu SPC:** 21. 7. 2016. **Referenční číslo dokumentu:** 21072016API.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc.

© AstraZeneca 2016

* Fulvestrant v dávce 500 mg významně snižuje rizko progresse onemocnění o 20 % oproti dávce 250 mg (HR = 0,80; 95% CI 0,68-0,94; p = 0,006)

Literatura: DiLeo A. et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600.