

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 informované 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 % pacientek 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 % pacientek ve vyspělých zemích a 25 % pacientek v rozvojových

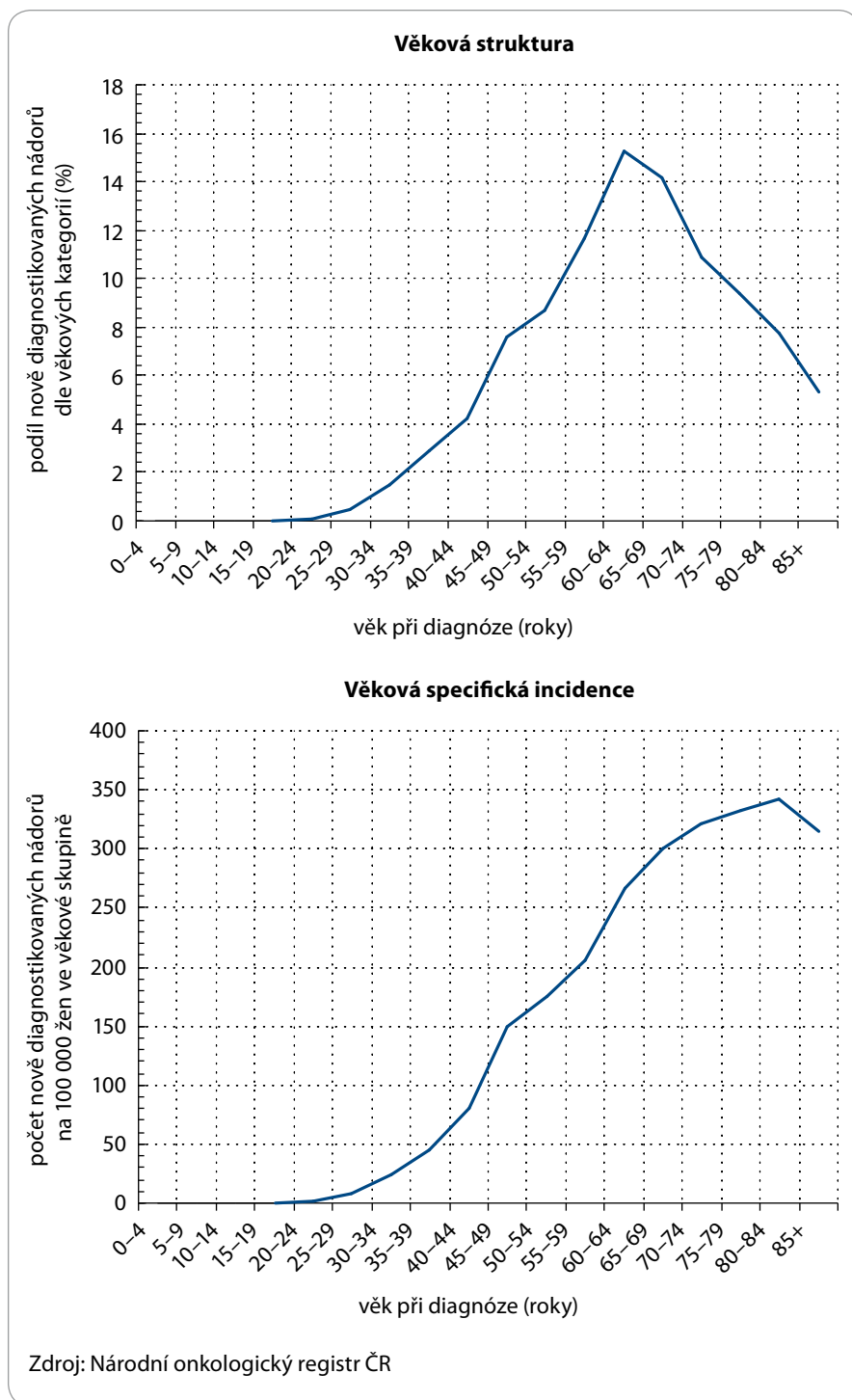
zemích jsou v době diagnózy karcinomu prsu mladší 40 let. Velká část žen léčených pro karcinom prsu je tedy ve věku premenopauzálním [2].

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 pacientek, hlavně během prvních dvou let [4]. Je proto důležité, aby lékaři měli k dispozici údaje, které dokládají bezpečnost těhotenství u pacientek 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. Nejnižší 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 pacientek. V roce 2011 byly pub-



Graf 1. Věk pacientek 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 nevyklučují, 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 vybrány 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 karcinodem 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 karcinodem 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 karcinodem 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 karcinodem prsu stadia I–III ve věku 17–40 let (medián 37 let) zúčastnilo dotazníkového průzkumu. Celkem 78 % žen bylo vdaných, 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 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

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 % pacientek [13].

Ovaria ženy obsahují určitý konečný počet primordiálních folikulů, které jsou výrazem ovariální rezervy. Přirozeným stárnutím ženy dochází k fibróze ovarii a ke snižování počtu těchto folikulů až k jejich úplnému vymizení. U velkého procenta premenopauzálních pacientek může dojít v důsledku podání adjuvantní chemoterapie ke snížení ovariálních funkcí, které mohou u části pacientek 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 ovarii. 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 pacientek 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 pacientek. Do studie bylo zařazeno 337 mladých pacientek s karcinomem prsu (medián věku 35 let). Ovariální stimulaci s letrozolem podstoupilo 120 pacientek. Pacientky, které podstoupily stimulaci, zahájily adjuvantní chemoterapii později než pacientky bez stimulace (45 vs. 33 dní; $p < 0,01$). Tento rozdíl však neměl vliv na celkovou prognózu pacientek 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 pacientek 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 otěhotnět pacientka po léčbě karcinomu prsu, která nepodstoupila kryokonzervaci. Není úplně jasné, zda je ovariální stimulace u této skupiny pacientek zcela bezpečná. V jedné klinické studii bylo srovnáváno celkem 25 žen po léčbě karcinomu prsu, které podstoupily ovariální stimulaci, se 170 pacientkami, které otěhotněly 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 pacientek 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

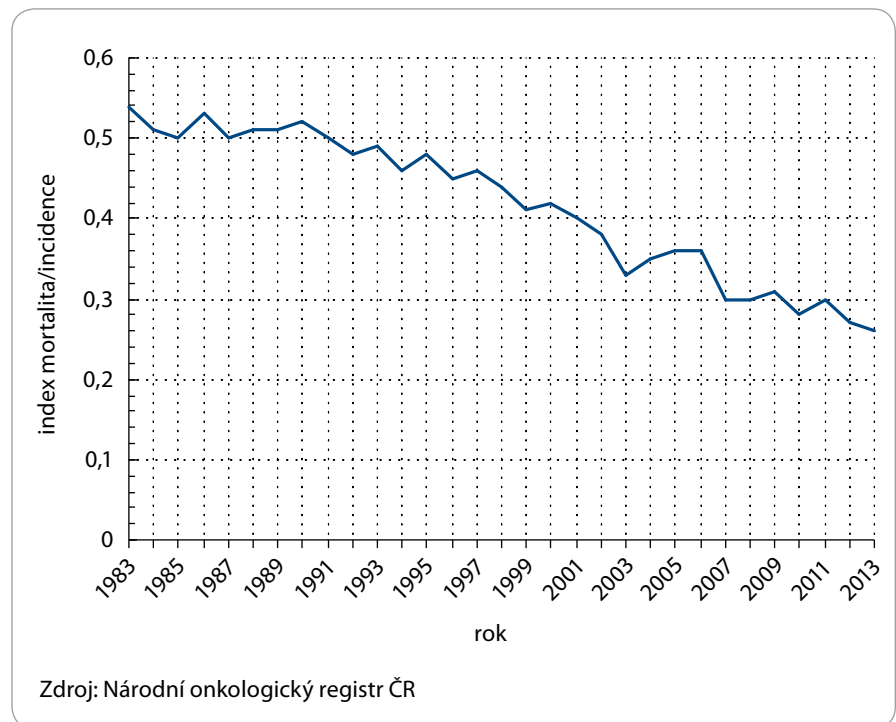
mezi opakovanými umělými oplodněními (*in vitro* fertilization – IVF) a karcinomem prsu. Publikované retrospektivní studie, které se touto otázkou zabývaly, dospěly k různým závěrům. V roce 2015 byla publikovaná metaanalýza retrospektivních klinických studií, které hledaly souvislost mezi hormonální léčbou infertilitou 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 karcinomem 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 karcinomem 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 karcinomem 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 karcinomem prsu. Delší podávání clomiphenu než je nutné pro stimulaci se však nedoporučuje, protože by mohlo zvýšit riziko vzniku karcinomem 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 karcinomem prsu, by měly být odeslané 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 amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2444–2447.
16. Cakmak H, Katz A, Cedars MI 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.