

Gravidita po terapii pro karcinom prsu

Incidence karcinomu prsu (breast cancer – BC) v mladších věkových skupinách mírně narůstá, 7–10 % z celkového počtu BC je diagnostikováno do věku 40 let. Riziko úmrtí na BC od roku 1990 kontinuálně klesá, především u bělošské populace. Tento pokles je nejvíce patrný právě u mladých pacientek [1]. Zvýšil se i medián věku prvorodiček celosvětově, v ČR za posledních 20 let z 19 na 29 let. Nejčastěji jsou jako důvody odsunu mateřství uváděny příčiny kulturní, profesní, delší vzdělávání a další. Díky včasné diagnostice nádorů a především efektivní, cílené adjuvantní terapii se zvyšuje i počet mladších pacientek, které svou chorobu přežijí a přejí si graviditu. Stále častěji se budeme setkávat s mladými pacientkami, které prošly onkologickou terapií a budou řešit mateřství. Infertilita spojená s onkologickou terapií může signifikantně ovlivnit kvalitu života těchto pacientek. Ve velké prospektivní observační studii z USA u 26 % pacientek zvažovaná fertilita ovlivnila léčebné rozhodnutí. Osloveno bylo 670 žen s nově diagnostikovaným BC do 40 let věku. Pouze 9 % dotazovaných neuvažovalo v budoucnu o graviditě kvůli obavě z možné recidivy onemocnění [2]. Výsledky průzkumu EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a skupiny BIG, který byl v různých zemích prováděn u 389 nově diagnostikovaných pacientek mladších 35 let s časným BC, ukázal, že až 59 % žen chce mít do budoucna další děti [3].

Gravidita po terapii pro BC překvapivě stále ještě zůstává kontroverzním tématem, především s ohledem na bezpečnost samotné pacientky i plodu. Uváděna je nízká četnost gravidity u žen léčených pro nádorové onemocnění – jaké jsou příčiny? Určitě se na tomto faktoru podílí riziko recidivy onemocnění, prolongovaná adjuvantní onkologická terapie, obava z možné recidivy onemocnění, kterou by mohla gravidita vyvolat (především u nádorů s pozitivními steroidními receptory – SR), a v nepo-

slední řadě i možné negativní ovlivnění ovariální funkce.

Doposud přetrvávají názory, že vysoké hladiny estrogenů v průběhu gravidity mohou zvýšit riziko recidivy onemocnění, a proto gravidita nebývá doporučována – především u pacientek se SR pozitivním BC. Na otázku, zda je gravidita po terapii pro BC bezpečná, odpověděla publikovaná metaanalýza klinických retrospektivních studií z roku 2011. Tyto studie se zabývaly prognózou gravidních pacientek po terapii pro BC. Celkem byly zpracovány údaje 1 244 žen, které porodily, a data byla srovnávána s více než 18 tisíci ženami s léčeným BC bez následné gravidity. Překvapivě ve skupině žen, které byly gravidní a porodily, došlo ke 41% redukci rizika úmrtí ve srovnání s kontrolní skupinou. Tento rozdíl byl zjištěn bez ohledu na typ nádoru, částečně u pacientek s negativními axilárními uzlinami [4]. Při subanalýze žen gravidních a žen z kontrolní skupiny, které byly v kompletní remisi, nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl. Nebyl nalezen ani signifikantní rozdíl ve srovnání nádorů s pozitivními a negativními SR. Tato metaanalýza potvrdila, že případná gravidita u pacientek, které byly dříve léčeny pro BC, je bezpečná a negativně neovlivňuje prognózu jejich nemoci a přežití (overall survival – OS) [5].

Problematickou se jeví v současné době skupina pacientek se SR pozitivním BC z důvodů délky podávané adjuvantní hormonoterapie (HT). Tato je v současné době prodloužována u některých pacientek až na dobu 10 let. Skupina mladých žen léčených HT může být z hlediska gravidity limitována časem s ohledem na jejich věk. Dlouhodobá adjuvantní HT může redukovat ovariální rezervu a následně šanci na početí. Proto je zásadní zjistit, zda u této skupiny pacientek lze zkrátit dobu terapie, resp. čekání na graviditu bez negativního ovlivnění výsledku léčby. V současné době proto běží klinická studie u žen s časným SR pozitivním BC, kde je podávána adjuvantní HT. Tuto terapii

(samotný tamoxifen, popř. kombinaci tamoxifen s GnRH (gonadotropin-releasing hormon) analogy, event. kombinaci steroidní inhibitory aromatázy s GnRH) lze po 18–30 měsících z důvodů plánované gravidity přerušit a po porodu se pacientky znovu k adjuvantní HT mohou vrátit (studie POSITIVE – Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer). Domnívám se, že tento model lze využít již i v současnosti v běžné klinické praxi.

Další otázkou, která je řešena v souvislosti s graviditou po terapii pro BC, je prezervace oocytů. V důsledku podání adjuvantní chemoterapie (CHT) dochází k redukci ovariální funkce. Nejčastěji uváděné příčiny jsou následující: typ cytostatika, množství podané CHT a věk pacientky v době terapie. Většina dat zabývajících se poklesem ovariální funkce u pacientek s BC pochází z doby, kdy byla podávána CHT založená na antracyclinech a režimu CMF (cyklofosamid, metotrexát, fluorouracil). Data týkající se podání taxanů jsou limitovaná. V současné době je standardem CHT založená na antracyclinech, popř. na podání antracyklinů a taxanů. Výskyt amenorey u podávané CHT založené na antracyclinech je uváděn mezi 35–57 %. Podání antracyklinů a taxanů způsobuje amenoreu u zhruba 54 % pacientek – u sekvenčního podání v 53–68 %, u kombinovaného podání u 36–61 % žen. Metaanalýza zabývající se rizikem CHT indukované amenorey u pacientek s BC byla publikována v roce 2016. Amenorea je často v onkologii brána jako náhradní marker pro infertilitu. Do metaanalýzy bylo zařazeno 23 673 pacientek ze 74 studií zabývajících se touto problematikou. Výskyt amenorey narůstal s věkem pacientek v době podávané CHT – 26 % u žen do 35 let, 39 % u žen ve věku 35–40 let a 77 % u žen nad 40 let věku. Pouze dva rizikové faktory byly spojeny s výskytem amenorey indukované CHT – starší věk (nad 40 let) a podávání tamoxifenu [6].

V letošním roce byla publikována práce zabývající se efektivitou a bezpečností ovariální suprese pomocí GnRH během CHT u pacientek s BC. Zahrnuto bylo 873 pacientek z 5 klinických studií – PROMISE-GIM6, POEMS/SWOG S0230, Anglo Celtic Group OPTION, GBG-37 ZORO a Moffitt trial. Ve studii zkoumali efektivitu a bezpečnost ovariální suprese pomocí GnRH během CHT. Pacientky byly randomizovány do dvou skupin chemoterapií s ovariální supresí nebo pouze skupina s chemoterapií. Cílem bylo zjistit výskyt předčasného ovariálního selhání (POS) – pomocí 1ročního a 2letého výskytu amenorey a frekvence poléčené gravidity. Z hlediska bezpečnosti byl hodnocen parametr bezpříznakového období (disease-free survival – DFS) a OS. Medián věku pacientek byl 38 let (34–42). Výskyt POS byl 14,1 % ve skupině s podáním GnRH a 30,9 % v kontrolní skupině. Gravidita byla zaznamenána u 37 pacientek ve skupině s GnRH a u 20 žen v kontrolní skupině. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v parametru DFS a OS mezi oběma skupinami. Při analýze podskupin na základě věku, SR statusu, typu a délce podávání CHT nebyl nalezen rozdíl mezi jednotlivými skupinami [7].

Jaký je tedy optimální čas pro graviditu po odléčeném BC? Dle dostupných

dat není rozdíl v obdobích 6–24 měsíců a více než 24 měsíců. Nejvíce dat je ale k dispozici pro interval delší než 2 roky. Tento interval se jeví jako nejbezpečnější i s ohledem na riziko progresu onemocnění, které je popisováno jako nejvyšší v prvních letech po stanovení diagnózy. Určitý odstup od terapie je také vhodný kvůli času potřebnému k reparaci ovariální tkáně. Speciální přístup vyžaduje skupina pacientek léčených adjuvantní HT, kdy je vhodné z hlediska dlouhodobé časové perspektivy řešit jejich zvažovanou graviditu i s ohledem na nutnou 2–6měsíční wash out periodu při medikaci s tamoxifenem.

V současné době je již standardem diskuze onkologa s pacientkou o ochraně ovarií před zahájením adjuvantní onkologické terapie. Nabízeny jsou na základě výše uvedených dat především dvě možnosti – prezervace oocytů pomocí GnRH analog, popř. řešení cestou některého z IVF (*in vitro* fertilisation) center, kde probíhá odběr oocytů na základě standardních protokolů. Ideální je využít protokol s podáním letrozolu a goserelinu, které jsou standardně využívány i v terapii BC. Vždy by měl být brán také ohled na časový faktor, aby nedošlo k odkladu onkologické terapie, a tím i možného negativního ovlivnění výsledku léčby z důvodů prodlžení.

Literatura

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
2. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservativ strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(11): 1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8877.
3. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 2014; 23(2): 173–182. doi: 10.1002/pon.3384.
4. Azim HA Jr, Santoro S, 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.
5. 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.
6. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhoea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2016; 55(6): 664–670. doi: 10.3109/0284186X.2016.1155738.
7. Lambertini M, Moore HC, Leonard RC et al. Pooled analysis of 5 randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): GS4-01.

MUDr. Markéta Palácová
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav, Brno