

# Gravidita a ovariální stimulace u pacientek s karcinomem prsu

## Pregnancy and Ovarian Stimulation in the Patients with Breast Cancer

Dostálek L., Pavlišta D., Mašata J.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

**Východiska:** Celkem 19% případů karcinomu prsu (breast cancer – BC) u žen je diagnostikováno před 50. rokem věku. Vzhledem k častému odkládání těhotenství do pozdějšího věku zastihne nezanedbatelnou část těchto pacientek onemocnění před dokončením reprodukčních plánů. S touto problematikou jsou rovněž konfrontováni onkologové a gynekologové starající se o nosičky mutací tumor supresorových genů, jako jsou *BRCA2*, *BRCA1*, *CHEK2* a další. Řada ošetřujících lékařů v této situaci pacientce raději doporučuje nemít děti, než aby je vystavila riziku recidivy. Na druhou stranu je prokázáno, že takové doporučení znamená dramatický zásah do osobní integrity a kvality života. **Cíl:** Mezi nejčastější otázky, se kterými je onkolog či gynekolog v této oblasti konfrontován, patří následující – Je gravidita po léčbě BC onkologicky bezpečná? Jaké jsou mé vyhlídky na otěhotnění po aplikaci chemoterapie? Mohu podstoupit metody asistované reprodukce? Může mi být nějakým způsobem prezervována fertilita před zahájením léčby? **Závěr:** V uvedených studiích bylo prokázáno, že gravidita po ukončené léčbě BC je bezpečná. Podání chemoterapie snižuje fertilitu. Tento efekt lze zmírnit podáním agonistů gonadoliberinu a závisí na věku pacientky. Byly vyvinuty stimulační protokoly, jejichž bezpečnost byla prokázána v rámci prospektivní studie. Ovariální stimulace v rámci léčby BC neoddlá podání chemoterapie. V časové tísní lze nabídnout odběr ovariální tkáně k následné autotransplantaci.

### Klíčová slova

karcinom prsu – fertilita – gravidita – asistovaná reprodukce

### Summary

**Background:** Total 19% of patients diagnosed with breast cancer are younger than 50 years. Many of these patients will have postponed pregnancy into later life and many clinicians, who take care of these patients with mutations in tumor-suppressor genes, such as *BRCA2*, *BRCA1*, *CHEK2*, and others, recommend that it is better not to have a child than take the risk of developing a relapse. However, this recommendation can significantly reduce quality of life. **Aim:** The purpose of this article was to answer the most common questions that clinicians are confronted with when dealing with breast cancer patients who express a desire to have a child later in life. Is gravidity affected by breast carcinoma treatment? How does chemotherapy compromise my child-bearing potential? Can I undergo some of the methods of assisted reproduction? Is it possible to preserve my fertility before the start of oncological treatment? **Conclusions:** The results of meta-analysis have shown that pregnancy after the end of breast carcinoma treatment is safe. However, chemotherapy reduces fertility. Safe stimulation protocols that do not raise the risk of relapse and that can be offered during the course of treatment are available.

### Key words

breast neoplasms – fertility – pregnancy – reproduction

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. Lukáš Dostálek

Gynekologicko-porodnická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

Apolinářská 18

128 51 Praha 2

e-mail: lukas.dostalek@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 4. 2018

Přijato/Accepted: 13. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018325

## Úvod

Karcinom prsu (breast cancer – BC) je v současnosti nejčastější malignitou v ženské populaci v ČR. Vzhledem k faktu, že 19 % případů je diagnostikováno před 50. rokem věku ženy [1], nabývá na významu otázka fertility a případné dokončení reprodukčních plánů v období po proběhlé onkologické léčbě. Tato problematika se rovněž bezprostředně dotýká žen, které jsou sice doposud zdravé, ale mají riziko rakoviny prsu zvýšené na základě genetické dispozice.

Takové ženy dostávají často protichůdná doporučení ze strany ošetřujícího onkologa a onkogynekologa. Přestože je nepochybně na prvním místě ohled na zajištění co největší onkologické bezpečnosti stran prevence recidivy, může nenaplnění reprodukčních plánů znamenat dramatický zásah do osobní integrity pacientky. Doporučení „nemít děti“ může způsobit celoživotní psychické utrpení a dramaticky tak snížit kvalitu života [2].

V rámci problematiky fertility po prodělané léčbě BC jsou důležité čtyři otázky. Zvyšuje následné těhotenství pravděpodobnost recidivy? Jak ovlivní podaná chemoterapie fertilitu? Je možné provést u těchto pacientek bezpečně ovariální stimulaci? Je bezpečné nabídnout ženám ovariální stimulaci preventivně před podáním adjuvantní chemoterapie?

## Materiál a metody

První ze zmíněných otázek (bezpečnost gravidity po prodělané léčbě BC) se zabývají následující metaanalýzy. Autoři zmiňují důležitost selekčního bias nazývaného „efekt zdravé matky“ (healthy mother effect – HME) – otěhotnět chtějí většinou pouze pacientky, u kterých léčba proběhla příznivě a bez komplikací. Nereprezentují tedy celý soubor žen s ukončenou léčbou BC. Rovněž je nutné vyčlenit pacientky, které již byly v době diagnózy BC gravidní. Onkologické výsledky těhotných pacientek s BC mohou být diametrálně odlišné od těch, které otěhotní až po ukončení onkologické léčby. Tyto dvě skupiny by neměly být zaměňovány. Limitací prezentovaných výsledků může být retro-

spektivní povaha dat, stejně jako fakt, že ne všechny gravidity musely být zjištěny. Obecně se předpokládá, že většina spontánních abortů proběhne okolo termínu předpokládané menstruace, aniž je žena zaznamená.

Metaanalýza Valachise et al [3] zpracovala 20 studií týkajících se prognózy pacientek, které prodělaly léčbu BC a následně byly těhotné. Problém představovala definice gravidity, kdy některé studie zahrnuly kromě donošených těhotenství i potraty či mimoděložní gravidity. Co se týče celkového přežití (overall survival – OS), pouze jedna z uvedených 20 studií konstatovala, že její gravidita ovlivňuje signifikantně negativně, 9 dalších nenalezlo průkaznou spojitost a 8 prokázalo signifikantně pozitivní efekt gravidity na OS (jedna studie tento parametr nehodnotila). Do celkové metaanalýzy bylo zahrnuto 14 224 pacientek, z nichž 1 097 po ukončení léčby otěhotnělo. Gravidita v tomto případě signifikantně přispěla k prodloužení OS. Vzhledem k výše zmíněným limitacím autoři v závěru nejsou s to jasně deklarovat, že je gravidita protektivním faktorem. Na druhou stranu však uvádějí, že u ženy do 45 let, která zjistí, že je těhotná více než 10 měsíců od stanovení diagnózy (tedy jistě nebyla gravidní v okamžiku jejího stanovení), těhotenství prognózu nezhorší.

Metaanalýza Azima et al [4] zpracovala 14 studií na diskutované téma. Pokusila se vyhnout stejnému selekčnímu bias (HME) jako metaanalýza uvedená výše. Osm studií prokázalo benefit, co se týče OS, zatímco zbytek studií signifikantní efekt neprokázal. Žádná ze zahrnutých studií neprokázala negativní efekt na OS. Celkem bylo do metaanalýzy zahrnuto 18 145 pacientek, z nichž 1 244 po ukončení léčby otěhotnělo. Bylo prokázáno, že gravidita po ukončení léčby v celém souboru signifikantně zlepšuje OS.

Dánská studie [5] retrospektivně zhodnotila 10 295 pacientek mladších 45 let s cílem posoudit vliv těhotenství na prognózu pacientek s BC. Vyloučeny byly ty, které mohly být těhotné již v době diagnózy. Celkem 375 žen s BC v osobní anamnéze následně otěhotnělo. Ženy, které dospěly k porodu, měly v 10letém sledování signifikantně nižší

riziko úmrtí na recidivu než zbytek souboru. Toto platilo i pro ženy po spontánním potratu, u žen po indukovaném potratu nebyl rozdíl signifikantní.

Druhá otázka (vliv podání chemoterapie na fertilitu) je předmětem studie Goodwina et al [6]. Zahrnuto bylo 183 premenopauzálních pacientek s BC T1–T3 N0–N1, které byly sledovány stran nástupu menopauzy po 1 rok od diagnózy. Všechny pacientky prodělaly operační léčbu a více než polovinu z nich (59 %) byla podána adjuvantní chemoterapie v režimech cyklofosamid/metotrexát/fluorouracil (CMF) či doxorubicin/cyklofosamid (AC). U 12 % případů byl indikován adjuvantně pouze tamoxifen a 29 % pacientek nedostalo žádnou adjuvantní léčbu. Ve skupině pacientek, kterým byla podána adjuvantní chemoterapie, se signifikantně častěji vyskytla do 1 roku od stanovení diagnózy menopauza než ve skupině, kde žádná léčba podávána nebyla (63 vs. 9 %).

Třetí otázkou (ovariální stimulací u pacientek s BC) se zabývají následující studie. V menší studii Oktaye et al [7] byla srovnána úspěšnost *in vitro* fertilizace (IVF) z přirozeného cyklu (tedy bez ovariální stimulace) s IVF z cyklu stimulovaného tamoxifenem u pacientek s BC v osobní anamnéze. Navzdory nízkému počtu pozorování bylo dosaženo signifikantních výsledků. Skupina stimulovaná tamoxifenem vykázala signifikantně větší počet získaných zralých oocytů a embryí na cyklus. Sledována byla rovněž míra recidiv za 36 měsíců, která se ve skupině s tamoxifenem nevyskytla ani jedna. Pacientek však bylo v této skupině pouze 12.

V další studii Oktaye et al [8] byly srovnány hladiny estradiolu ( $E_2$ ) u stimulace pomocí tamoxifenu samotného, kombinace tamoxifenu s folikuly stimuluujícím hormonem (FSH) a letrozolu s FSH – všechny tři bez agonistů gonadoliberinu (gonadotropin-releasing hormon – GnRH). Pacientky měly v osobní anamnéze ukončenou léčbu BC. Srovnány byly s „běžným (dlouhým)“ protokolem IVF, v němž je při blokádě přirozeného menstruačního cyklu pomocí agonistů GnRH provedena ovariální stimulace gonadotropiny. V době indukce

ovulace v klasickém dlouhém cyklu IVF přesahuje hladina  $E_2$  3 000 pg/ml, což je přibližně 10× více než v běžném cyklu. V případě cyklu stimulovaného pomocí samotného tamoxifenu nebo letrozolu s FSH byly nejvyšší hladiny  $E_2$  419, resp. 380 pg/ml (nebyl signifikantní rozdíl). Oproti tomu v cyklu stimulovaném tamoxifenem s nízkodávkovaným FSH činila průměrná nejvyšší hodnota  $E_2$  1 182 pg/ml (signifikantně více). Zisk embryí byl průkazně vyšší v cyklech s letrozolem s FSH a tamoxifenem s FSH než v cyklech se samotným tamoxifenem. Autoři tedy konstatovali, že při kombinaci požadavku co nejnižších hodnot  $E_2$  (srovnatelných s běžným menstruačním cyklem) a co nejvyšší šance na zisk embrya vykazuje nejlepší parametry protokol s užitím letrozolu a FSH.

Studie Azima et al [9] srovnala hladiny  $E_2$  u cyklu stimulovaného letrozolem s cyklem stimulovaným anastrozolem. Stimulační protokol byl v obou skupinách srovnatelný a je detailně popsán v diskutovaném článku. Průměrná hladina  $E_2$  v den podání dávky lidského choriového gonadotropinu (human chorionic gonadotropin – hCG) (indukce ovulace) činila u pacientek stimulovaných letrozolem průměrně 427 oproti 1 325 pg/ml u pacientek stimulovaných anastrozolem (signifikantní rozdíl).

Poslední, čtvrtá otázka (preventivní stimulace před podáním neoadjuvantní chemoterapie) je rozebrána ve studii Azima et al [10]. Sledovala onkologickou bezpečnost – konkrétně míru recidiv a OS u pacientek stimulovaných letrozolem v kombinaci s FSH a agonisty GnRH ( $n = 79$ ) s kontrolní skupinou, která IVF odmítla ( $n = 136$ ). V obou skupinách byla pacientkám nabídnuta ovariální stimulace před zahájením adjuvantní chemoterapie (tedy jiná situace než u předchozích studií). Ve skupině pacientek, které podstoupily IVF, byla průměrná nejvyšší hladina  $E_2$  405 pg/ml. Průměrná doba sledování činila 23,4 měsíce v rameni s IVF a 33,05 měsíce v kontrolním rameni. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v době do recidivy mezi rameny.

## Diskuze

Celkem 19 % případů BC je zachyceno u pacientek mladších 50 let [1]. Přestože

je prognóza mladých žen s touto diagnózou horší, dávají i těmto pacientkám současné možnosti onkologické léčby šanci na úplné vyléčení a jejich zařazení zpět do běžného života. K tomu patří i diskuze o naplnění reprodukčních plánů.

Výsledky uvedených metaanalýz [3,4] hovoří zcela jednoznačně ve prospěch bezpečnosti gravidity po ukončení onkologické léčby. Je zde třeba zdůraznit nutnost odlišení případů BC v graviditě od gravidity po ukončené léčbě. Tento rozdíl, stejně jako eliminace HME, byl ve zmíněných metaanalýzách náležitě diskutován.

Bylo prokázáno, že chemoterapie v režimech CMF či AC vede k předčasnému ovariálnímu selhání u 40letých pacientek v 78, resp. 38 % případů [6]. Pravděpodobnost narůstá se zvyšujícím se věkem. Každý cyklus podané chemoterapie přispívá ke snížení věku menopauzy [11], který se snižuje i u žen, které mají bezprostředně po ukončení chemoterapie ovulaci zachovanou. V kombinaci s 5letým užíváním tamoxifenu po dokončení terapie může toto představovat zásadní překážku v záměru naplnit reprodukční plány. Některé studie fáze II [12] naznačily, že by četnost chemoterapií navozené amenorrhey mohla být snížena chemoprotekcí ovarií pomocí analog GnRH. V letošním roce byla na toto téma publikována obsáhlá metaanalýza [13], která hodnotila data z léčby 873 pacientů randomizovaných k podání či nepodání analog GnRH. Finální analýza prokázala protektivní vliv analog GnRH stran prezervace ovariální funkce (předčasné ovariální selhání se vyskytlo u 14, resp. 31 % pacientek; OR 0,38) a neprokázala rozdíl v době do recidivy (přežití bez nemoci) či OS mezi rameny. Obecně je udáváno, že pravděpodobnost výskytu chemoterapií navozené amenorrhey se pohybuje mezi 10 a 40 %.

V rámci naplnění reprodukčních plánů mohou starší pacientky ošetřujícího onkologa žádat o zkrácení doby podávání adjuvantní hormonální terapie, ať už se jedná o tamoxifen či kombinaci inhibitoru aromatázy s analogem GnRH. Bylo však prokázáno, že takové zkrácení může vést ke snížení OS [14]. V sou-

časnosti běží prospektivní studie POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer), která má za cíl posoudit bezpečnost přerušování hormonální terapie (tamoxifen, analog GnRH s tamoxifenem nebo s inhibitory aromatázy) až na 2 roky za účelem početí, těhotenství a kojení.

Perinatologickými výsledky gravidit po léčbě BC se zabývala studie Langaergaard et al [15], retrospektivně byly porovnány perinatální výsledky 216 porodů matek s BC v osobní anamnéze s kontrolní skupinou. Nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl v incidenci potratů, gestačního stáří při porodu, porodní váhy, mrtvorozenosti či výskytu vrozených vad. Naproti tomu Dalbergova švédská retrospektivní studie [16] prokázala, že matky, které prodělaly BC, byly signifikantně více ohroženy předčasným porodem, nízkou porodní hmotností a vyšší pravděpodobností malformace plodu. S ohledem na závěry této studie by pravděpodobně měla být taková těhotenství intenzivněji sledována.

Jedním z hlavních faktorů v procesu karcinogeneze malignit prsu je vliv estrogenu. Obavy ze zvýšení hladin tohoto hormonu v rámci ovariální stimulace patří k faktorům, proč je pacientkám s BC v osobní anamnéze často doporučováno IVF raději nepodstupovat. Výše zmíněné práce dokládají, že při použití vhodného stimulačního protokolu – konkrétně letrozolu v kombinaci s FSH a agonisty GnRH – je možné nepřesáhnout hladinu  $E_2$  běžnou pro fyziologický menstruační cyklus. Ve všech zmíněných studiích byly intenzivně monitorovány hladiny  $E_2$  v průběhu stimulovaného cyklu s možností dodatečného podání inhibitorů aromatázy při jejich nežádoucím zvýšení. Je tedy zřejmé, že provedení ovariální stimulace v této indikaci patří do rukou profesionálního týmu se zkušenostmi v tomto oboru. Konkrétní detaily letrozolového protokolu jsou popsány ve zmíněné práci [10] a přesahují rozsah tohoto přehledového článku.

Byla sledována [10] onkologická bezpečnost ovariální stimulace provedené před podáním adjuvantní chemoterapie. V souboru 215 pacientek nebyl při

sledování trvajícím 23 měsíců zaznamenaný vyšší počet recidiv po provedení IVF než v kontrolní skupině.

Bylo prokázáno, že stimulace a odběr oocytů zahájení chemoterapie neoddlá. Mezi stanovením diagnózy a zahájením adjuvantní chemoterapie pacientka absolvuje několik kroků (zařazení do mezioborového semináře, indikační pohovor s gynekologem či chirurgem, zařazení do operačního programu, operace, čekání na výsledek definitivní histologie aj.), během kterých je možno realizovat min. jeden stimulační cyklus. Je možno jej zahájit bez ohledu na aktuální fázi menstruační periody. Produktem stimulace může být zamražené embryo (pokud má pacientka partnera) či vitrifikované oocyty. Výsledky této metody se v poslední době výrazně zlepšily. V případě časové tísně je možno odebrat ovariální tkáň k následné autotransplantaci. Konkrétní metody asistované reprodukce, které následují po odběru oocytů, jsou podrobně popsány v přehledovém článku publikovaném v Klinické onkologii v roce 2016 [17].

Profit lze očekávat zejména u pacientek starších 35 let, u kterých předpokládáme nižší efekt chemoprotekce ovarií pomocí agonistů GnRH a které po případném dokončení terapie tamoxifenem budou ve věku, kdy může mít i mírné snížení ovariální rezervy výrazný dopad na fertilitu.

Léčba takových pacientek vyžaduje multidisciplinární přístup, v němž hraje dominantní roli ošetřující onkolog ohledně indikace adjuvantní chemoterapie a gynekolog provádějící operaci a řídicí stimulační cyklus.

Plánování léčby se může zkomplikovat i informací o případné mutaci jednoho z tumor supresorových genů spjatých s výskytem BC v mladém věku (*BRCA2*, *BRCA1*, *CHEK2* aj.). Přestože bylo na zvláštních modelech prokázáno, že nosičky mutace genů *BRCA1/2* mají oproti běžné populaci nižší ovariální rezervu [18], nebylo v této skupině pacientek doposud jasně zdokumentováno snížení fertility. Problematika chemoterapií indukovaného předčasného ovariálního selhání byla předmětem multicentrické studie, která prokázala podobné rizikové faktory jako v běžné populaci bez speci-

fických konsekvencí pro nosičky mutací genů *BRCA1/2* [19]. Ohledně bezpečnosti gravidity po ukončení léčby BC u nosiček mutací genů *BRCA1/2* je k dispozici velice málo studií. Práce na malých souborech naznačují, že by se parametry neměly lišit od běžné populace [20].

S problematikou fertility u pacientek s BC či nosiček mutací tumor supresorových genů je často konfrontován každý klinický onkolog či onkogynekolog. Při zodpovídání těchto otázek je třeba pečlivě zvážit, jsou-li naše rozhodnutí založena na důkazech, či pouze na domněnkách. Studie přinášející data, o která se je možné při argumentaci opřít, již proběhly a měly by být reflektovány při sestavování léčebného plánu zejména u mladých pacientek, které nemají své reprodukční plány ukončeny.

## Závěr

Výše uvedené studie nabízejí dostatek argumentů k zodpovězení čtyř zmíněných otázek.

1. Nezvyšuje následné těhotenství pravděpodobnost recidivy? Uvedené metaanalýzy na velkých souborech pacientek prokázaly, že po dokončené léčbě BC je vliv gravidity na prognózu přinejmenším neutrální. Většina prokázaných prací popsala příznivý efekt stran OS. Je třeba důsledně odlišit případy gravidity po léčbě BC od případů BC v graviditě.
2. Jak sníží podaná chemoterapie fertilitu? Ke snížení ovariální rezervy dochází při podání chemoterapie vždy. Proměnné představují mimo jiné počet cyklů, režim chemoterapie či věk pacientky. Je možné využít proaktivní vliv analog GnRH.
3. Je možné bezpečně provést ovariální stimulaci u žen, kterým hrozí po podání chemoterapie ovariální selhání? Je dostupný bezpečný stimulační protokol, který nezvyší hladinu  $E_2$  nad hodnoty běžné pro menstruační cyklus. Tuto stimulaci je možno bezpečně vložit mezi okamžik stanovení diagnózy BC a zahájení chemoterapie, aniž by tato byla oddálena.
4. Je bezpečně nabídnout ženám ovariální stimulaci preventivně před podáním adjuvantní chemoterapie? Vzhledem ke snížené fertilitě po dokončení onkologické léčby a zajišťo-

vací léčby antiestrogeny je vhodné pacientkám nabídnout možnost odběru oocytů pro případ, že by se rozhodly v budoucnosti naplnit své reprodukční plány.

Taková léčba by měla být poskytnuta ve specializovaném centru, které se zabývá jak asistovanou reprodukcí, tak léčbou BC.

## Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
2. Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J* 2009; 15(1): 27–33. doi: 10.1097/PP0.0b013e3181976602.
3. Valachis A, Tsali L, Pesce LL et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(12): 786–793. doi: 10.1097/OGX.0b013e31821285bf.
4. 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.
5. Ives A, Saunders C, Bulsara M et al. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334(7586): 194. doi: 10.1136/bmj.39035.667176.55.
6. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2365–2370. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2365.
7. Oktay K, Buyuk E, Davis O et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 90–95.
8. Oktay K, Buyuk E, Libertella N et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4347–4353. doi: 10.1200/JCO.2005.05.037.
9. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K et al. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2197–2200. doi: 10.1210/jc.2007-0247.
10. 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.
11. Meirov D, Epstein M, Lewis H et al. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001; 16(4): 632–637.
12. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17(1): 74–78. doi: 10.1093/annonc/mdj029.
13. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol* 2018; 36(19): 1981–1990. doi: 10.1200/JCO.2018.78.0858.

14. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 529–537. doi: 10.1007/s10549-010-1132-4.
15. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(1): 142–146. doi: 10.1038/sj.bjc.6602878.
16. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer – a popu-

- lation-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006; 3(9): e336. doi: 10.1371/journal.pmed.0030336.
17. Weinberger V, Zikán M. Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 3): S7–S15. doi: 10.14735/amko20163S7.
18. Titus S, Li F, Stobezki R et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5(172): 172ra21. doi: 10.1126/scitranslmed.3004925.

19. Valentini A, Finch A, Lubinski J et al. Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3914–3919. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7893.
20. Valentini A, Lubinski J, Byrski T et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(1): 177–185. doi: 10.1007/s10549-013-2729-1.



**DRUHÁ ANONCE**

**ZÁŠTITU NAD KOLOKVIEM PŘEVZALY**  
Česká onkologická společnost  
Ministerstvo školství mládeže a tělovýchovy  
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze  
Česká asociace sester

**10. pražské mezioborové onkologické kolokvium**

WORLD INTERDISCIPLINARY ONCOLOGISTS MEETING

**LÉKAŘI A SESTRY SPOLEČNĚ PROTI ZHOUBNÝM NÁDORŮM**

**23.–25. ledna 2019**  
Clarion Congress Hotel Prague \*\*\*\*

**Předběžná témata pro desátý ročník kolokvia:**  
State of the art | Highlights from the 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco | onkogyneologie | karcinom plic  
karcinom prsu | nádory gastrointestinálního traktu | imunoterapie  
nádory genitourinárního traktu

Také v roce 2019 bude možnost aktivní účasti v rámci paralelní lékařské a posterové sekce.

**PARALELNÍ LÉKAŘSKÁ SEKCE 25. 1. 2019** bude probíhat v dopoledních hodinách. Určená bude k prezentaci o preklinickém výzkumu onkologických onemocnění a nových postupů onkologické léčby.

Hlavním jednacím jazykem je čeština. Pro účastníky odborné lékařské sekce bude zajištěno **oboustranné simultánní tlumočení** (čeština, angličtina).

Více informací na [www.pragueonco.cz](http://www.pragueonco.cz)



**we make media**

**POŘADATEL A ORGANIZÁTOR KOLOKVIA**  
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475  
e-mail: [info@pragueonco.cz](mailto:info@pragueonco.cz) / [www.pragueonco.cz](http://www.pragueonco.cz)


