

# Karcinom prsu a těhotenství

Zuzana Bielčíková

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Na problematiku karcinomu prsu (BC) a těhotenství lze nahlížet z několika pohledů (viz body níže). Současné znalosti a doporučení svou komplexností zahrnují všechny a lze je shrnout následovně:

1. Plánování těhotenství u žen po léčbě pro BC:

- o bezpečnosti těhotenství u žen po léčbě BC není pochyb,
- optimální odstup těhotenství od léčby BC je předmětem studií a t.č. není znám.

2. Zachování fertility u pacientek s BC:

- optimální prevencí zachování fertility pacientek s BC zahrnuje zamražení ovarií/embryí v období před započetím chemoterapie a aplikací LHRH analog v jejím průběhu.

3. Management léčby BC v těhotenství:

- terapie BC v těhotenství má co nejvíce napodobovat léčbu u netěhotných žen,
- podání chemoterapie je možné v 2. a 3. trimestru, operace prsu a značení sentinelové uzliny je obecně možné kdykoliv v průběhu těhotenství, podání hormonální terapie a cílené anti-HER2 léčby je nutné odložit na období po porodu,
- indukce potratu nemá vliv na prognózu matky.

**Klíčová slova:** karcinom prsu, těhotenství, zachování fertility, těhotenský karcinom prsu, karcinom prsu mladých žen, chemoterapií indukovaná neplodnost.

## Breast cancer and pregnancy

Breast cancer (BC) and pregnancy can be viewed from several perspectives (see points below). Current knowledge and recommendations by their complexity include all of them and can be summarized as follows:

1. Pregnancy planning in women after treatment for BC:

- there is no doubt about the safety of pregnancy in women after treatment of BC,
- the optimum gap between treatment of BC and pregnancy is the subject of ongoing studies.

2. Fertility preservation in BC patients:

- optimal strategy includes oocyte/embryo cryopreservation in the period prior to chemotherapy and LHRH analogue administration during its course.

3. Management of gestational BC treatment:

- gestational BC therapy should mimic as much as possible the treatment of non-pregnant women,
- chemotherapy can be applied in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy, breast surgery and sentinel node scintigraphy is generally possible at any time during pregnancy, endocrine therapy, targeted anti-HER2 therapy must be postponed for the postpartum period,
- induction of abortion has no effect on the prognosis of mother.

**Key words:** breast cancer, pregnancy, fertility preservation, gestational breast cancer, breast cancer in young women, chemotherapy-induced infertility.

## Úvod

Plánování těhotenství je odsouváno do vyšších věkových kategorií. BC u žen do 40 let není častý, jeho incidence je ale rostoucí a udává se v rozmezí 5–7 % (1). Přes agresivní přístup k léčbě, převaha agresivních subtypů BC (až 50%) zhoršuje prognózu mladých žen. Kombinace těhotenství a BC vyžaduje přístup zkušeného multioborového týmu. Léčba BC u mladých žen (zejména ve věku nad 35 let) může být příčinou neplodnosti, zachování fertility je proto důležitou součástí léčby této skupiny nemocných.

## Plánování těhotenství u žen po léčbě karcinomu prsu

### Ženy, které překonaly karcinom prsu těhotní méně často než zdravé ženy

Počet těhotenství je u přeživších po léčbě malignity nižší než u zdravých kontrol (2). Vylečené ženy konkuruje zdravým ženám (kontrolám) v počtu těhotenství pouze u diagnóz melanom a karcinom štítnice. Naopak BC je typickou diagnózou s nižším počtem těhotenství po předešlé léčbě (2–3). Přitom až 47 % žen s BC by chtělo dítě (4).

Dvěma nejdůležitějšími aspekty pro plánování těhotenství je délka adjuvantní léčby a samotný věk nemocných. Problematická je zejména adjuvantní hormonální terapie, chemoterapie přispívá k malému počtu těhotenství svojí gonadotoxicitou a špatná informovanost o možnostech fertilitu-zachovávajících výkonů nedostatečnou prevencí.

### Těhotenství nezvyšuje riziko relapsu karcinomu prsu

V metaanalýze 14 studií publikované v roce 2011 měly ženy, které otěhotnely po diagnóze BC ve srovnání se ženami, které neotěhotnely, o 41 % nižší riziko úmrtí (v 6/14 studií byl zjištěn trend k lepšímu přežívání bez statické významnosti). Tento rozdíl byl pozorován zejména u žen s negativními uzlinami (5). Prospektivní efekt těhotenství na prognózu byl prokázán i po vyloučení tzv. „healthy mother effect“ jako zdroje možného zkreslení výsledků při předpokladu, že pouze ženy, které se cítí zdravé, porodí ve srovnání se ženami, které se necítí zdravými (6). Těhotenství nezvyšuje riziko recidivy nemoci,

a to ani u hormonálně-dependentního BC (7–9). V multicentrické studii zahrnující 333 těhotenství u pacientek po léčbě BC a 874 netěhotných kontrol mělo 35 % žen nádor grade 3; 40 % žen uzlinové postižení a 80 % z nich podstoupilo chemoterapii. Období bez relapsu u hormonálně-dependentních žen se ve skupině těhotných a netěhotných nelišilo (10).

Ženám po diagnóze BC by proto neměla být odepřena možnost následného těhotenství. Bylo popsáno několik biologických hypotéz, které předpokládají ochranný účinek těhotenství (11–12). Efekt přerušení těhotenství na prognózu nemocných nebyl prokázán (10). Přesto až 30 % žen, které otěhotnely po diagnóze BC podstupují umělé přerušení těhotenství (8, 9, 13).

Ochranná dvouletá doba mezi stanovením diagnózy a těhotenstvím není odůvodněna důkazy nýbrž klinickou zkušeností, která se snaží „odradit“ ženy s rizikovou nemocí od plánování těhotenství v nejriskovějším období. Starší data pokoušející se vyvrátit tento koncept nejsou spolehlivá pro nejasnosti o trvání hormonální terapie, rovněž standardy adjuvantní léčby byly v minulosti jiné (13). Novější publikace nabízejí data s otaznou statistickou signifikancí (10), ale jsou ve shodě s tím, že doba dříve doporučovaného odstupu 2 let je neopodstatněně dlouhá (14). Odpověď na otázku optimálního odstupu těhotenství by mohla přinést studie POSITIVE (15). Primárním cílem studie je „breast cancer free interval“. Zařazeny budou pacientky ve věku 18–42 let s hormonálně dependentním BC léčené hormonální terapií 18–30 měsíců, s následným přerušením léčby po dobu 2 let s cílem otěhotnění, porodu a kojení. Dokončení hormonální terapie není podmínkou.

### Zachování fertility u pacientek s karcinomem prsu

#### Chemoterapie zvyšuje pravděpodobnost ovarálního selhání

Podstatnou limitací pro plánování těhotenství představuje pro ženy chemoterapie podávaná v průběhu léčby BC. Různé režimy se v závislosti na jejich složení, počtu cyklů a věku nemocné různě podílejí na ovarálním selhání (16). Podání antracyklinů je v tomto ohledu o něco šetrnější jako kombinovaná terapie s antracykliny i taxany (tabulka 1).

**Tab. 1.** Chemoterapií indukované ovarální selhání (dle Stearns et al., 16)

Režim chemoterapie	Věk (roky)	Chemoterapií indukované ovarální selhání
CMF 6x	< 40	30–80 %
	> 40	60–96 %
AC 4x	< 40	13–30 %
	> 40	57–63 %
FEC / FAC 6–8x	< 40	10–25 %
	> 40	80–90 %
AC – D 4x	< 40	35 %
	> 40	77 %
AC – D 4x	< 40	29–42 %
	> 40	66–75 %
TAC 6x		61,7 %

CMF – cyklofosfamid, metotrexat, fluorouracil; AC – doxorubicin, cyklofosfamid; FA(E)C – fluorouracil, doxorubicin (epirubicin), cyklofosfamid; D – docetaxel; TAC – docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid

### Prevence zachování fertility žen s karcinomem prsu je nedostatečná

Rizikovými faktory neplodnosti jsou režim a dávky aplikovaných cytostatik, věk v době diagnózy BC a tomu odpovídají počet a kvalita oocytů a věk v době těhotenství závisející od délky adjuvantní terapie.

Prevence zachování fertility zahrnuje v první řadě informovanost nemocné v období před zahájením gonadotoxicke terapie (tabulka 2). Možnosti prevence ovarálního selhání zahrnují zamrazení oocytů/embryí/ovariální tkáně a/nebo aplikaci LHRH analog (17–20). Informovanost odborné veřejnosti není v tomto ohledu bohužel zdaleka optimální (21). Kontrolovaná ovarální stimulace gonadotropiny a letrozolem (22) anebo letrozolem samotným (23) s následným odběrem oocytů nezvyšuje riziko relapsu nemoci a je tedy bezpečnou metodou zajišťující kryoprezervaci oocytů/embryí. Protokol letrozol-gonadotropin je preferovanou možností stimulace pro nejnižší hladiny estradiolu. Pacientky s BRCA mutací dosahují celkově horší výsledky, co je dánou nejen horší odpověď na stimulaci, ale i vyšší gonadotoxicitou chemoterapie. Další možností prevence je ovarální suprese pomocí LHRH analog aplikovaných v průběhu chemoterapie. V metaanalýze randomizovaných studií (24) byl sledován tzv. pregnancy rate (počet úspěšných těhotenství po léčbě chemoterapií), POF rate (počet pacientek s předčasným ovarálním selháním indukovaným chemoterapií) a disease free survival (počet relapsů u těchto žen). Aplikace LHRH byla spojena se signifi-

## » HLAVNÍ TÉMA

KARCINOM PRSU A TĚHOTENSTVÍ

**Tab. 2.** Prevence ovariálního selhání

Metoda	Doporučení	Zdroj
Kryoprezervace embryí	je hlavní metodou prevence ovariálního selhání v období před zahájením chemoterapie; úskalí – časový faktor zejm. u pacientek, u kterých je nutné podat neoadjuvantní chemoterapii, nutnost využít donorské sperma v případě, že pacientka nemá v době diagnózy partnera	17, 18
Kryoprezervace neoplozených oocytů	je možností zejména pro pacientky, které nemají partnera nebo mají jiné důvody či výhrady proti kryoprezervaci embryí	18
Zamražení ovariální tkáně	metoda je považována ve většině krajin za experimentální, ale je další možností zejména pro mladé pacientky; úskalí – nevhodné u pacientek s BRCA či jinou mutací asociovanou se zvýšeným rizikem rozvoje maligního onemocnění	17, 18
Aplikace LHRH analog	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ dle ESO-ESMO-BCY3 doporučení by měla být <b>diskutována</b> u všech premenopauzálních žen jako <b>potenciální</b> prezervace fertility a/nebo ovariální funkce nezávisle na subtypu BC,</li> <li>■ dle AIOM by měla být <b>doporučena</b> všem premenopauzálním ženám indikovaným k chemoterapii,</li> <li>■ dle ASCO doporučení má být <b>nabídnuta</b> jako možnost prevence ovariálního selhání, ale <b>není mít</b> nabízena jako alternativa k metodám kryoprezervace</li> </ul>	17, 18, 19

ESO-ESMO-BCY3 – 3<sup>rd</sup> International Consensus Guidelines For Breast Cancer in Young Women; AIOM – Italian Association of Medical Oncology; ASCO: American Society of Clinical Oncology

kantním poklesem POF (hodnoceno 12 studií) a zvýšeným počtem těhotenství (hodnoceno v 5 studiích) bez dopadu na prognózu pacientek (hodnoceno ve 3 studiích).

## Karcinom prsu v těhotenství

Malignitou je ohroženo jedno z tisíc těhotenství

BC spolu s maligním melanomem a karcinolem čípku děložního jsou nejčastějšími diagnózami u těhotných žen. Odhaduje se, že na 1 000 těhotných žen připadá jedna s diagnózou malignity (25). Pod pojmem těhotenský karcinom rozumíme BC vzniklý v průběhu těhotenství anebo do roka po porodu, což může počty nemocných v různých publikacích zkreslovat.

Charakteristiky BC se na úrovni histologického vyšetření obvykle neliší od BC diagnostikovaných u netěhotné skupiny žen ve stejně věkové kategorii (26). Převažují pokročilejší stadia, až v 60% můžeme očekávat nádory T2–3 a/nebo s uzlinovými metastázami, stupně 3, v 70% případů vykazují nádory vysokou proliferaci, 2/3 případů tvoří hormonálně-dependentní karcinomy (27). V otázce prognózy udávají různé zdroje různé data od špatných až po prognosticky srovnatelné s netěhotnou populací pacientek s BC (28).

## Stanovení diagnózy u těhotných žen je často opožděno pro špatnou interpretaci symptomů

Odmítání možnosti výskytu BC u mladé ženy je pořád nejčastějším pochybením kliniků, kterému napomáhají mnohdy ženy samotné anebo jejich okolí. Včasné vyšetření je základním předpokladem léčebného úspěchu. Vstupní staging má svoje specifika a limitace v podobě nevhodnosti vyšetření CT, PET/CT nebo scintigrafie kostí, stejně jako v podobě obtížnosti klinického fyzikálního vyšetření. MRI lze provádět i s použitím gadolinia, je-li přínosné pro outcome matky či při rozhodování o dalším managementu těhotenství (29). Stínění plodu je samozřejmostí

a má být preferováno před šetřením plodu na úkor co nejpřesnějšího vstupního stagingu (17).

## Operace karcinomu prsu v těhotenství je pro dítě bezpečná

Potřeba anestezie v průběhu těhotenství postihuje asi 1,5–2 % případů. Operace těhotných nesouvisející s těhotenstvím jsou v USA prováděny v počtu až 75 tisíc ročně a jsou bezpečné jak pro matku, tak pro dítě (30–31). Riziko potratu hrozí zejména v prvních dvou trimestrech a u výkonů v gynekologické oblasti nebo dutině břišní (32).

## Chemoterapie: zlatý standard léčby těhotenského karcinomu prsu

Podíl těhotných žen s BC léčených chemoterapií při dlouhodobém sledování roste. Podíl komplikací je ve srovnání se zdravými ženami vyšší (nižší porodní váha spojena s léčbou platinovými deriváty, vyšší podíl JIPové péče u novorozenců vystavených taxanům, atd.), v průběhu let ale bezpečnost léčby stoupá, což se projevuje rostoucím podílem živě narozených dětí a poklesem předčasných iatrogenně podmíněných porodů (33).

Systémová léčba chemoterapií je během prvního trimestru spojena s vysokým rizikem potratu a v některých případech s vrozenými malformacemi (34). Situace je méně problematická při zahájení léčby v druhém trimestru. Zvýšený počet porodních a fetálních komplikací je však pozorován i v průběhu druhého a třetího trimestru (tabulka 3) a zahrnuje zejména růstovou retardaci nebo předčasný porod (35–41). Vedení těhotenství vyžaduje pravidelnou monitoraci fetu i matky, těhotenství by nemělo být ukončeno předčasně. Pokud matka ani plod

**Tab. 3.** Bezpečnost prenatálního podání antracyklinů/taxanů

Zdroj (číselný odkaz)	36	37	38	39	40, 41
<b>Typ studie</b>	Retrospekt	Prospekt	Prospekt	Prospekt	Retrospekt
	Multicentr.	Monocent.	Monocent.	Registr.	Multicentr./Registr.
<b>Počet pacientů</b>	28	57	20	197	55
<b>Režim</b>	A(E)C = 16 CMF = 12	FAC N = 57	E weekly N = 20	A-based = 178 A(E)C = 55 Taxany = 14 CMF = 15	T = 33 D = 19 Obojí = 3
Medián gestace (w) v době podání chemo	W20	W23	W19	W24	
Medián porodní doby (w)	W37	W37	W35	W37	W36
Kongenitální malformace	0	3/57 (5 %)	1/20 (5 %)	8/179 (4,5 %)	1/55 (1,8 %)

A(E)C – doxorubicin, (epirubicin), cyklofosfamid; FAC – fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid; A-based – režimy založené na antracyklinech; CMF – cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil; D – docetaxel; T – paklitaxel; w – týden (week)

nejsou ohroženi, doporučuje se plné trvání těhotenství (tj. > 37 týdnů).

Prenatální expozice fetu chemoterapii nezhoruje kognitivní, srdeční ani celkový vývoj dětí v raném dětství (42–43). Horší kognitivní výsledky byly ve sledování Amanta a spol. pozorovány u dětí narozených předčasně nezávisle na léčbě malignity (42).

## Možnosti radioterapie v období těhotenství jsou malé

Indikace radioterapie v průběhu těhotenství je vyhrazena pouze případům naléhavé klinické potřeby (nejedná se o absolutní kontraindikaci). V ostatních případech by měla být odložena na poporodní období. Radioterapie nejen zvyšuje riziko mentální retardace nebo dokonce smrti plodu, ale také riziko dětských karcinomů. Kritickými parametry jsou dávka radioterapie, velikost ozářeného pole a gestační věk (44).

Značení sentinelové uzliny techněciem se zdá být bezpečné (45–48). Naopak patentní modř může vyvolat alergickou reakci, která může být i život ohrožující.

## LITERATURA

1. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, et al. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1643–1648.
2. 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.
3. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Human Reproduction* 2018; 33(7): 1281–1290.
4. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer* 2012; 118(18): 4579–4588.
5. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur J of Cancer* 2011; 47(1): 74–83.
6. Valachis A, Tsali L, Pesci 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): 786–693.
7. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(4): 426–429.
8. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J.* 2010; 16: 404–411.
9. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1671–1675.
10. Azim HA, 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.
11. Song RX, Mor G, Naftolin F, et al. Effect of long-term estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17beta-estradiol. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1714–1723.
12. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, et al. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2227–2235.
13. Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al. Pregnancy after breast cancer: Population based study. *BMJ* 2007; 334: 194.
14. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, et al. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017; 3(5): 659.
15. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer (POSITIVE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02308085.
16. Stearns V, Schneider B, Henry NL, et al. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nature Rev Cancer* 2006; 6(11): 886–893.
17. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(suppl 6): vi160–vi170.
18. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 2018; 36(19): 1994–2001.
19. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY). *The Breast* 2017; 35: 203–217.
20. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: A GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Eur J Cancer* 2017; 71: 25–33.
21. Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *The Breast* 2018; 42: 41–49.
22. Azim HA, 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.
23. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *JCEM* 2016; 101(4): 1364–1371.
24. 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 of Oncol* 2015; 26(12): 2408–2419.
25. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(8): 837–843.
26. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 45–51.
27. Azim HA, 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.
28. Azim HA, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 834–842.
29. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016 6; 316(9): 952–961.
30. Kuczkowski KM. Nonobstetric surgery during pregnancy: what are the risks of anesthesia? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(1): 52–56.
31. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *EJSO* 2005; 31(3): 232–236.
32. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, et al. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64(6): 790–794.

jícím riziku myelosuprese plodu. Termín porodu neoddalujeme, ani jej neindikujeme dříve.

## Cílená terapie je kontraindikována

Jak hormonální terapie, tak cílená anti-HER2 léčba jsou spojeny s riziky fetální malformace v prvním případě a oligohydramnionu v druhém případě. U náhodně zjištěných těhotenství v průběhu anti-HER2 léčby nebyl zaznamenán vyšší podíl malformací plodu, krátká expozice plodu herceptinu v průběhu prvního trimestru by tedy nutně nemusela být indikací ukončení těhotenství, dat máme ale málo.

## Závěr

V klinické praxi se často setkáváme hned s několika výzvami týkajícími se jak prevence ovariálního selhání, tak plánování těhotenství po úspěšně ukončené léčbě BC nebo výzvami spojenými s léčbou těhotenského BC a následně s plánováním dalšího těhotenství v období remise. A protože řešení této problematiky je vždy otázkou dvou životů, boj s nemocí je o to náročnější, o to šťastnější jsou konce, když se to podaří.

## » HLAVNÍ TÉMA

### KARCINOM PRSU A TĚHOTENSTVÍ

- 33.** Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018; 19: 337–334.
- 34.** Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5(5): 283–291.
- 35.** Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4192–4197.
- 36.** Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 683–689.
- 37.** Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107(6): 1219–1226.
- 38.** Peccatori FA, Azim HA. Pregnancy in breast cancer survivors: a need for proper counseling. *Breast* 2009; 18(6): 337–338.
- 39.** Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13(9): 887–896.
- 40.** Mir O, Bertheiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21(2): 425–426.
- 41.** Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3016–3023.
- 42.** Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1824–1834.
- 43.** Peccatori FA, Corrado G, Fumagalli M. After gestational chemotherapy, the kids are all right. *Nature Rev Clin Oncol* 2015; 12: 254–255.
- 44.** Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328–333.
- 45.** Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1143–1147.
- 46.** Balaya V, Bonsang-Kitzis H, Ngo C, et al. What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018; 47(5): 205–207.
- 47.** Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Breast Cancer Res Treat*. 2018; 168(2): 551–557. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer.
- 48.** Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(8): 2506–2511.
- 49.** Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010; 16(1): 76–82.