

Karcinom prsu a gravidita

Marta Krásenská

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souběh onemocnění karcinomem prsu a těhotenství narůstá vzhledem k odsouvání mateřství do pozdějšího věku. Sdělení se věnuje popisu nově navrhaného dělení na karcinom prsu v graviditě a karcinom prsu v období po porodu, které se liší biologickými vlastnostmi a prognózou. Těhotenství po léčbě karcinomu prsu bylo dlouho považováno za nevhodné, zejména u nemocných s hormonálně dependentní formou onemocnění (lumínální karcinomy). Na základě dostupných dat se však ukazuje, že těhotenství u žen v remisi po léčbě pro karcinom prsu je možné a bezpečné, a to i při použití technik asistované reprodukce.

Klíčová slova: karcinom prsu v těhotenství, karcinom prsu po porodu, těhotenství po karcinomu prsu, asistovaná reprodukce, mladé ženy.

Breast cancer and pregnancy

The coincidence of breast cancer and pregnancy is increasing due to the postponement of childbearing until later in life. This article describes the newly proposed division into breast cancer in pregnancy and breast cancer in the postpartum period, which differ in biological characteristics and prognosis. Pregnancy after treatment for breast cancer has long been considered inappropriate, especially in patients with hormone-dependent forms of the disease (luminal carcinomas). However, the available data show that pregnancy in women in remission after treatment for breast cancer is possible and safe, even with the use of assisted reproductive techniques.

Key words: pregnancy-associated breast cancer, postpartum breast cancer, pregnancy following breast cancer, assisted reproductive technology, young women.

Úvod

Onemocnění zhoubným nádorem v době těhotenství je vzácné. Uvádí se, že je diagnostikováno přibližně u jedné z 1 000 těhotných žen. Nejčastěji jde o nádory prsu, děložního čípku, melanom a hematologické malignity (1). Karcinom prsu v graviditě představuje asi 4 % případů karcinomu prsu u žen mladších 45 let, v Evropě je ročně diagnostikováno kolem 2 000–4 000 žen s karcinomem prsu v těhotenství (2). Výskyt nádorových onemocnění stoupá s věkem (3). Častější souběh gravidity a nádorového onemocnění souvisí přímo s trendem odkládání mateřství do pozdějšího věku (4), který v rozvinutých zemích v posledních desetiletích pozorujeme. Těhotenství má duální vliv na riziko karcinomu prsu, riziko stoupá po porodu (období může

trvat 5–10 let), poté nastupuje ochranný vliv (redukce rizika karcinomu prsu o 7 % každým těhotenstvím), zejména pokud je žena v době prvního porodu mladší 26 let, pozdní věk prvního těhotenství (nad 35 let) riziko zvyšuje. Laktace se považuje za ochranný faktor pro vznik karcinomu prsu (5).

Karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím

Dlouhodobě byl v literatuře používán termín „karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím“ případně „karcinom prsu spojený s těhotenstvím“ (pregnancy-associated breast cancer, PABC), jako označení pro karcinomy prsu, které byly diagnostikovány v době těhotenství a během období do 1 roku po porodu (6).

Karcinom prsu v těhotenství byl v minulosti onemocněním s velmi špatnou prognózou. Práce z 50. let 20. století hodnotila přežití pacientek s karcinomem prsu v těhotenství, přičemž 10leté přežití před rokem 1920 bylo 0%, a v období mezi léty 1941–1950 22,4% (7). Špatná prognóza těhotných žen s karcinomem prsu souvisela s pokročilým onemocněním v době diagnózy a odkladem zahájení léčby, a to včetně operace. Prognózu nemocných zlepšilo zavedení operativy do standardu léčby karcinomu prsu v těhotenství a podání chemoterapie pacientkám ve druhém a třetím trimestru, což se ukázalo být bezpečné pro plod. Prognózu pacientek s karcinomem prsu v těhotenství hodnotila řada klinických studií, a to s rozdílnými výsledky. Některé ukázaly nepříznivou prognózu, jiné srovnatelnou

MUDr. Marta Krásenská

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
krasenska@mou.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):169-174

Článek přijat redakcí: 16. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2023

prognózu v parametru celkového přežití těhotných a netěhotných žen s karcinomem prsu (7). V metaanalýze 30 studií, publikované **Azitem** a kolegy v roce 2012 (8), se ukázalo, že zde některé studie zařazovaly nemocné, které byly 5 až 10 roků po porodu. Metaanalýza zahrnula 3 628 případů a 37 100 kontrol zařazených do studií v letech 1969–2012. Pacientky s PABC měly signifikantně vyšší riziko úmrtí ve srovnání s netěhotnými nemocnými s karcinomem prsu (poměr rizik, HR: 1,44; 95% interval spolehlivosti, 95% CI [1,27–1,63]). V analýze podskupin se nicméně jasně ukázal trend horší prognózy pro pacientky, jejichž onemocnění bylo diagnostikováno v období po porodu (HR: 1,84; 95% CI [1,28–2,65]) ve srovnání s těmi, které byly diagnostikovány v těhotenství (HR: 1,29; 95% CI [0,74–2,24]). **Amant** a kolegové publikovali v roce 2013 práci, ve které neprokázali statisticky významně horší prognózu těhotných pacientek s karcinomem prsu (n = 447) ve srovnání s netěhotnými (n = 865) v parametrech recidivy onemocnění (HR 1,34; p = 0,14) a celkového přežití (HR 1,19; p = 0,51). Faktory spojenými s horší prognózou byly opožděná diagnóza a opožděná nebo modifikovaná léčba (7).

Nově navrhovaná klasifikace

Nově je odborníky na problematiku karcinomu prsu a gravidity (6) navrhováno dělení na dvě skupiny:

1. **karcinom prsu v graviditě** (breast cancer that occurs during pregnancy, **PrBC**)
2. **karcinom prsu v období po porodu** (breast cancer that occurs during the postpartum period, **PPBC**), přičemž poporodní období má být dle nových dat prodlouženo z 1 roku na 5–10 let

Každý typ má jedinečné biologické vlastnosti a prognózu.

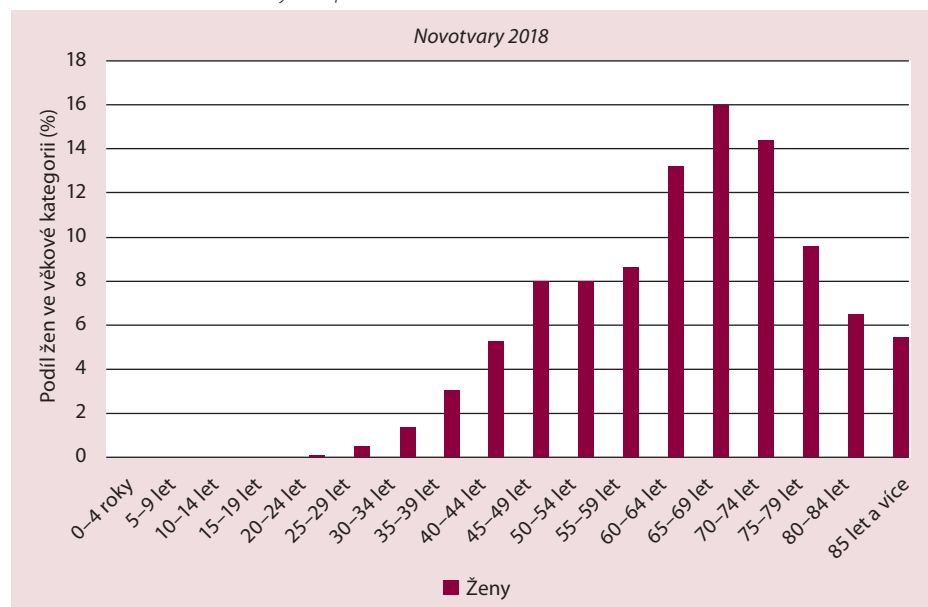
Ačkoliv byly u karcinomu prsu v těhotenství popsány genetické odlišnosti a horší celkové přežití v některých publikacích (9), velké kohortové studie ukázaly, že klinické charakteristiky a prognóza jsou stejné jako u mladých netěhotných žen (6, 10). Karcinomy prsu, které se objeví v období 5–10 let po porodu, představují 35–55 % všech případů karcinomu prsu u žen mladších 45 let (6). Jsou spojeny s více než dvojnásobně zvýšeným rizikem metastazování a horším celkovým pře-

žitím ve srovnání s onemocněním mladých, premenopauzálních žen během těhotenství, a těch, které dosud nebyly těhotné (6). Tato špatná prognóza přetrvává při korelaci na několik klinickopatologických faktorů, jako jsou věk v době diagnózy, rok diagnózy, stadium, grade tumoru a stav hormonálních receptorů.

Karcinom prsu v těhotenství (PrBC)

Nejčastěji se projeví jako rezistence v prsu, kterou si pacientka vyhatá. Ženy do 45 let nejsou pravidelně sledovány v rámci screeningu a onemocnění může být zjištěno v pokročilejším stadiu. Každá nejasná rezistence v prsu v těhotenství má být ověřena biopsií. V případě zjištění nádorového onemocnění doporučujeme odeslat nemocnou do komplexního onkologického centra k došetření a naplánování léčebného postupu v multidisciplinárním týmu, který má zahrnovat kromě onkologického týmu také gynekologa a neonatologa (1). Obecně se postupuje co nejvíce jako u běžného onemocnění karcinomem prsu, avšak s ohledem na fázi těhotenství, na kontraindikaci jednotlivých vyšetřovacích technik a léčebných modalit (11). Jak již bylo uvedeno, karcinom prsu v těhotenství má obvykle prognózu srovnatelnou s prognózou onemocnění identického stadia a fenotypu netěhotné pacientky stejného věku (6).

Graf 1. Věková struktura C50, období 2014–2018. Citace: Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. Zhoubný novotvar prsu (C50) u žen. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>. Cited: 15.5.2023.



Diagnostika

Histopatologická diagnóza se stanovuje z core biopsie podezřelé léze (11). Patolog by měl být informován o graviditě pacientky. U těhotných žen je nejčastějším typem onemocnění high-grade invazivní karcinom NOS (not otherwise specified), ve srovnání s netěhotnými pacientkami jde častěji o stadium II, větší tumory s poškozením axilárních uzlin, grade 3 tumory, s negativními hormonálními receptory (48,4% vs. 34%), triple-negativní karcinomy (38,9% vs. 26,9%). HER2 pozitivní onemocnění v souborech představuje 29,2%, méně často jde o luminal A typ (12).

Staging onemocnění

Z diagnostických metod je nutné použít takové, aby se co nejvíce omezila zátěž plodu ionizujícím zářením. K vyšetření prsou, břicha a pánve se používá ultrazvuk, rentgenový snímek hrudníku a mamografii je možné bezpečně provést při stínění břicha. Magnetickou rezonanci bez podání gadolinia je možné použít pro vyloučení kostních a mozkových metastáz, v případě potřeby indikujeme celotělovou magnetickou rezonanci bez kontrastní látky. Nevhodnými vyšetřeními jsou scintigrafie skeletu, PET (pozitronová emisní tomografie) a jakékoliv CT (počítačová tomografie). Nádorové markery (CA 125, CA 15-3) mohou být v těhotenství zvýšeny a neměly by být v péči o tyto pacientky využívány pro rozhodování o léčbě (1, 11).

Lokální léčba

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba může být bezpečně použita v kterékoliv fázi těhotenství. Neměla by být odkládána, pokud je v léčebném plánu zásadní. Během prvního trimestru je mírně zvýšené riziko abortu. Obecně je doporučený rozsah chirurgického výkonu stejný jako u netěhotných žen. Totální mastektomie by neměla být indikována pouze z důvodu těhotenství, ale na základě rozsahu onemocnění. V případě, že si pacientka přeje parciální mastektomii v prvním trimestru těhotenství, má být poučena o vyšším riziku lokální recidivy z důvodu odkladu adjuvantní radioterapie do období po porodu. V graviditě je možné bezpečně provést biopsii sentinelové lymfatické uzliny po značení lymfoscintigrafií (velmi malá dávka záření pro plod), použití patentové modři (blue dye) se nedoporučuje pro potenciální riziko závažné anafylaktické reakce (1, 11, 13).

Radioterapie

Radioterapie se v době těhotenství nepoužívá pro závažná rizika (riziko indukova-

né malignity v dětství, sterilita, intrauterinní restrikce růstu, mentální retardace, úmrtí plodu), odkládá se do období po porodu (11).

Systémová léčba

Pravidla pro systémovou léčbu shrnuje tabulka 1.

Chemoterapie

Chemoterapie je kontraindikována v prvním trimestru z důvodu vyššího rizika malformací (až 20%), zatímco ve druhém a třetím trimestru byl popsán výskyt malformací shodný s výskytem v běžné (neléčené) populaci (3–6% v různých souborech). Za bezpečné období pro zahájení léčby se považuje 13.–14. týden gravidity. Standardně je možné podat antracykliny (adriamycin, epirubicin týdně, nebo kombinaci AC a EC s cyklofosfamidem), taxany (ideálně paklitaxel 1× týdně, případně docetaxel 1× za 3 týdny s rizikem myelotoxicity). Fluorouracil nezvyšuje účinnost chemoterapie s antracykliny a taxany a neměl by se v léčbě karcinomu prsu používat. V těhotenství se nedoporučuje používat AC v dose denzím podání 1× za 14

dní z důvodu rizika závažné myelotoxicity, klinicky významné anémie, febrilní neutropenie přes profylaktické podání růstových faktorů granulocytů a novorozenecké sepse plodu. Doporučuje se konvenční interval podání 21 dní. U triple negativního karcinomu prsu je možné v případě potřeby podat platinové deriváty, které v neoadjuvanci signifikantně zvyšují procento dosažených kompletních patologických remisí (karboplatina má lepší bezpečnostní profil). Chemoterapie se má podávat v dávce na aktuální povrch těla, vypočítaný před každým cyklem léčby dle narůstající hmotnosti pacientky (1, 11, 13).

Cílená anti-HER2 terapie, checkpoint inhibitory, bevacizumab

Cílená anti-HER2 léčba trastuzumabem je v těhotenství kontraindikována, může způsobit ve druhém a třetím trimestru oligohydramnion/anhydramnion (1, 11, 13). V literatuře jsou nicméně popsány případy náhodné aplikace trastuzumabu těhotným ženám v prvním trimestru, které tento nežádoucí účinek neměly, stejně jako nebyly zaznamenány případy malformací plodu. V situaci, kdy je ženě podán

Tab. 1. ESMO doporučení pro systémovou léčbu pacientek s karcinomem prsu v těhotenství, s ohledem na gestační stáří v době diagnózy a subtyp karcinomu prsu. Zpracováno podle: Peccatori FA, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;suppl 6:160-170. Garutti M, et al. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open.* <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100276>

Subtyp karcinomu prsu	Doporučení
Luminální (hormonálně senzitivní)	<p>Hormonoterapie (LHRH, tamoxifen) je v těhotenství kontraindikována.</p> <p><u>Časné onemocnění (neoadjuvance, adjuvance)</u></p> <p>i. N+ onemocnění a/nebo agresivní biologické chování (luminal B), vyčkat do druhého trimestru a zahájit chemoterapii na bázi antracyklinů. Pacientky dg. ve třetím trimestru posoudit individuálně, u některých může být systémová léčba odložena do období po porodu.</p> <p>ii. N- onemocnění, nízká proliferace (luminal A), sledovat do porodu, poté zahájit adjuvantní léčbu.</p> <p><u>Metastatické onemocnění</u></p> <p>i. Vyčkat do druhého trimestru a zahájit chemoterapii na bázi antracyklinů.</p>
HER2-pozitivní	<p>HER-2 cílená léčba je v těhotenství kontraindikována.</p> <p><u>Časné onemocnění (neoadjuvance, adjuvance)</u></p> <p>i. Vyčkat do druhého trimestru a zahájit chemoterapii na bázi antracyklinů, pokračovat do porodu. Sekvenčně lze v případě potřeby podat taxany.</p> <p>ii. Trastuzumab přidat po porodu.</p> <p>iii. Pacientky dg. ve třetím trimestru by měly zahájit chemoterapii a pokračovat do 34. týdne (36. týdne v případě podání týdenního paklitaxelu) s cílem porodu v termínu (37. týden a později).</p> <p><u>Metastatické onemocnění</u></p> <p>i. Pokud je nutné zahájit ihned v prvním trimestru léčbu chemoterapií a/nebo trastuzumabem (a pertuzumabem), diskutovat s pacientkou ukončení těhotenství. V opačném případě (včetně dg. ve druhém a třetím trimestru) postupovat jako u časného onemocnění.</p>
Triple negativní	<p>Podání checkpoint inhibitorů je v těhotenství kontraindikováno (riziko spontánních abortů, porodu mrtvého plodu, předčasného porodu).</p> <p><u>Časné onemocnění</u></p> <p>i. Vyčkat do druhého trimestru a zahájit režim na bázi antracyklinů, pokračovat do porodu. Sekvenčně mohou být podány taxany.</p> <p>ii. Pacientky dg. ve třetím trimestru by měly zahájit chemoterapii a pokračovat do 34. týdne (36. týdne v případě týdenního paklitaxelu) s cílem porodu v termínu.</p> <p>iii. Checkpoint inhibitory přidat po porodu.</p> <p><u>Metastatické onemocnění</u></p> <p>i. Pokud je nutné zahájit urgentně chemoterapii a imunoterapii (checkpoint inhibitory) v prvním trimestru, diskutovat s pacientkou ukončení těhotenství. V opačném případě postupovat jako u časného onemocnění.</p>

trastuzumab v počtu 1 až 2 cyklů a následně je zjištěno časné stadium gravidity, není na místě doporučovat ukončení těhotenství (13). K podání pertuzumabu v graviditě nejsou k dispozici data, stejně jako u lapatinibu (je znám pouze případ náhodného podání v graviditě, které nebylo provázáno nežádoucími účinky). Plánované podání je nutno odložit do období po porodu (14). Totéž platí pro imunoterapii (checkpoint inhibitory), bevacizumab, PARP inhibitory (olaparib) a inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK4/6 inhibitory) (12).

Hormonoterapie

Hormonoterapie (goserelin, tamoxifen, inhibitory aromatázy) je v těhotenství kontraindikována (1, 11, 12).

Podpůrná léčba

Doporučení pro použití podpůrné léčby při chemoterapii shrnuje tabulka 2. Je prokázána bezpečnost ondansetronu, metylprednisolonu, ranitidinu a omeprazolu. Růstové faktory granulocytů (filgrastim) je v případě potřeby možné podat, v těhotenství ale preferujeme režim chemoterapie, u kterých je nižší riziko neutropenie a není nutná primární profylaxe (11, 13).

Bezpečnost léčby karcinomu prsu v těhotenství pro plod

Léčba karcinomu prsu chemoterapií v prvním trimestru těhotenství je kontraindikována pro vysoké riziko malformací (až 20%) (1). Ukončení těhotenství nezlepšuje prognózu pacientky a obecně je nedoporučujeme (11).

Výjimku může představovat metastatické onemocnění nebo časný karcinom prsu vysokého rizika, diagnostikovaný v prvním trimestru (11). Podání chemoterapie ve druhém a třetím trimestru je bezpečné z pohledu rizika malformací, může vést k restrikci intrauterinního růstu plodu, ve srovnání s běžnou populací je častější předčasný porod. Průměrné gestační stáří plodu v době porodu je 36.–37. týden. Chemoterapii se doporučuje podat nejpozději 2–3 týdny před plánovaným termínem, abychom zabránili porodu v době největší myelosuprese (riziko pro matku i plod). Pokud je aplikován paklitaxel týdně, riziko neutropenie je nízké (13). Děti vystavené v děloze antracyklinům by měly být sledovány kardiologem (ekg, echokardiografie).

Ve studii publikované v roce 2015 Amantem a kolegy (7) se 61,2% dětí z celkového počtu 79 s prenatální expozicí chemoterapii, narodilo předčasně (gestační věk, medián 36 týdnů, rozmezí 27–41). Medián porodní váhy byl 2 705 g (rozmezí 720–4690 g). Ve studii nebyl při mediánu sledování 22 měsíců prokázán negativní vliv prenatální expozice nádorovému onemocnění matky a léčbě na kognitivní, srdeční funkce a celkový vývoj dětí po porodu. Kognitivní funkce korelovaly s gestačním stářím plodu při narození (13). Nejdůležitější pro prognózu dítěte je tedy zabránit předčasnému porodu, pravidelně sledovat matku i plod, intenzivněji v případě komplikací (gestační diabetes, hypertenze). Po porodu by měla být histologicky vyšetřena placenta k vyloučení metastatického postižení (riziko je však extrémně nízké). Pokračování v onkologic-

ké léčbě je možné krátce po nekomplikovaném porodu, zpravidla po týdnu.

Karcinom prsu v období po porodu (PPBC)

Karcinom prsu, který se objeví u žen mladších 45 let během 5–10 let po porodu (PPBC), je spojen s asi 2x zvýšeným rizikem vzdálených metastáz a s horším přežitím ve srovnání s karcinodem prsu diagnostikovaným u mladých, premenopauzálních žen během těhotenství a bez souvislosti s těhotenstvím (6). Tuto špatnou prognózu je možno vysvětlit několika mechanismy (vyšší výskyt triple negativního subtypu, opožděná diagnóza onemocnění u žen krátce po porodu, v laktaci, změny v mikroprostředí prsní žlázy po porodu, zvyšující riziko PPBC) (5).

Během těhotenství dochází v rámci přípravy na laktaci k proliferaci a diferenciaci epitelu mléčné žlázy. Po porodu, pokud není zahájena laktace, případech později při odstavení dítěte, dochází k remodelaci žlázy do stavu, který je morfologicky a funkčně identický se stavem před těhotenstvím. Tento proces se označuje jako **involute**. Během ní dochází k apoptóze (programované buněčné smrti) 50–90% sekrečních buněk epitelu. Odolnost vůči buněčné smrti hraje důležitou roli při vzniku nádorů. V mikroprostředí involující prsní žlázy probíhají procesy podobné procesu hojení ran (influx imunopresivních buněk, sekrece imunopresivních cytokinů, zvýšená novotvorba lymfatických cév, aktivace fibroblastů, ukládání extracelulární matrix). V situaci,

Tab. 2. Podpůrná léčba k chemoterapii v těhotenství. Zpracováno podle: Loibl S, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy adapting recent advances in breast care for pregnant patients. JAMA Oncol. 2015;1(8):1145-1153

Léková skupina	Látka	Doporučení
Antiemetika 5-HT3 antagonisté	Ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron, dolasetron	Ondansetron během gravidity není spojen se signifikantně zvýšeným rizikem závažných komplikací pro plod. Ostatní 5-HT3 antagonisté nemají dostatek bezpečnostních dat. Granisetron zřejmě nepřestupuje přes placentu.
Inhibitory neurokininu	Aprepiptant, fosaprepitant	Nejsou k dispozici bezpečnostní data. Ojedinelá podání bez závažných nežádoucích účinků. V případě nutnosti lze podat.
Kortikosteroidy	Dexametazon, betametazon, methylprednisolon	Dexametazon je kontraindikován během I. trimestru (riziko rozštěpu patra). Po dexametazonu a betametazonu poruchy pozornosti. Preferovanou variantou je methylprednisolon .
H1 antagonisté H2 antagonisté	Cimetidin, ranitidin	Bezpečné podání. Není zvýšené riziko malformací. Lze použít v prevenci alergických reakcí.
Inhibitory protonové pumpy	Omeprazol, pantoprazol	In vitro myorelaxační účinek.
Kolonie stimulující faktory G-CSF	Denní podání (filgrastim, lenograstim) nebo dlouhodobě působící (pegfilgrastim, lipegfilgrastim)	Bezpečnostní data o podání během těhotenství jsou limitovaná. V souboru 34 dětí, které byly exponovány denní léčbě G-CSF, nebyly hlášeny žádné případy splenomegalie ani zvýšené riziko oportunních infekcí.

H1 – histaminový H1 receptor, H2 – histaminový H2 receptor, G-CSF – faktor stimulující granulocyty, 5-HT3 – 5-hydroxytryptamin

kdy je ve žláze přítomno subklinické nádorové onemocnění, všechny tyto procesy přispívají k progresi primárního tumoru a metastazování. Nádorové buňky, které by jinak byly rozeznány a zničeny imunitním systémem, mají větší šanci přežít a dělit se. Proteolytické fragmenty extracelulární matrix se podílejí na buněčné signalizaci, ovlivňují expresi genů, přímo stimulují nádorový růst, motilitu a invazi. Mikroprostředí involující prsní žlázy poskytuje strukturální síť pro buněčnou migraci, která vede k buněčné invazi a metastazování. Toto alterované mikroprostředí může ve žláze přetrvávat několik roků po porodu, což vysvětluje špatnou prognózu karcinomu prsu diagnostikovaného v poporodním období (5).

Munguía a kolegové (16) zkoumali mortalitu na karcinom prsu ve skupině 92 794 mexických žen rozdělených do 5 skupin podle délky laktace (bez laktace, < 6 měsíců, 6–11 měsíců, 12–23 měsíců, ≥ 24 měsíců). Zjistili, že delší interval laktace je spojen s nižší mortalitou. V jiné studii (Stensheim a kolegové) bylo pozorováno vyšší riziko úmrtí ze specifické příčiny během období kojení, které bylo definováno jako doba od porodu do 6 měsíců (17). V práci publikované v roce 2013 (Callihan a kolegové), retrospektivní kohortové studii na souboru 619 žen ve věku ≤ 45 let, kterým byl diagnostikován karcinom prsu v období mezi lety 1981–2011, bylo popsáno přibližně trojnásobné zvýšení rizika vzdálené rekurence (HR 2,80) a úmrtí (HR 2,65) žen, kterým bylo onemocnění diagnostikováno do 5 let po porodu, ve srovnání s ženami, které nikdy nerodily (n = 125). Pacientky, které onemocněly do 5 let od posledního porodu, měly vyšší pravděpodobnost vzdálené rekurence v 5 letech (31,1 %) a nižší celkové přežití v 5 letech (65,8 %) ve srovnání s nulliparami (14,8 % resp. 98,0%). Horší prognóza pacientek přetrvávala po korekci podle biologického subtypu, stadia onemocnění a roku, ve kterém bylo diagnostikováno (15).

Ochranný vliv déletrvajících laktace

Laktace může prodloužit proces buněčné diferenciace, což vede k úplné diferenciaci epitelových buněk mléčné žlázy. Delší období kojení snižuje počet menstruačních cyklů a tím redukuje expozici prsní žlázy účinku hormonů, což může snížit riziko zejména luminálních karcinomů. Uvádí se, že každých 12 měsíců kojení snižuje riziko o 4,3 %, u žen,

kteří kontinuálně kojily 2 roky, se riziko snižuje o 33 % (nezávisle na věku porodu). Zdá se, že ženy s větším počtem porodů, které vůbec nekojily, jsou ve zvýšeném riziku vzniku triple negativního karcinomu prsu (5).

Těhotenství po léčbě karcinomu prsu

Na konferenci San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) v roce 2022 byly prezentovány první výsledky studie POSITIVE, které byly písemně publikovány nyní v květnu 2023 v časopise New England Journal of Medicine (18). Tato jednoramenná studie umožňovala pacientkám ve věku 42 let a mladším, s karcinodem prsu stadia I, II a III, které si přály těhotenství, dočasně přerušit adjuvantní hormonální léčbu, kterou v době zařazení do studie užívaly 18–30 měsíců. Maximální doba, umožňující vysazení hormonální léčby na alespoň 3 měsíce před otěhotněním, následnou graviditu, případně kojení, byla stanovena na 2 roky. Následně by měly nemocné dokončit plánovanou hormonoterapii v doporučené délce (5–10 let). Primárním cílem studie byl počet událostí, definovaných jako lokální, regionální nebo vzdálená recidiva onemocnění, nebo nový karcinom v kontralaterálním prsu, během období sledování. Externí srovnávací kohortou nemocných s nepřerušenu léčbou byly pacientky ze studií SOFT a TEXT, které splnily vstupní kritéria studie POSITIVE. V souboru 516 žen byl medián věku 37 let, medián doby od diagnózy do zařazení do studie 29 měsíců, 93,4 % pacientek měly stadium onemocnění I a II. Sledováno bylo 497 žen, z nichž 368 (74,0 %) bylo alespoň 1× ve sledovaném období těhotných a 317 (63,8 %) porodilo alespoň jedno živě narozené dítě. Celkem se narodilo 365 dětí. Při mediánu sledování 41 měsíců zaznamenalo nežádoucí událost 44 pacientek. Incidence nežádoucí příhody ve 3 letech dosáhla 8,9 % (95% CI, 6,3–11,6) ve skupině pacientek s přerušenu léčbou ve srovnání s 9,2 % (95% CI, 7,6–10,8) v kontrolní skupině. Mezi selektovanými nemocnými s hormonálně senzitivním karcinodem prsu dočasné přerušení adjuvantní léčby nezvyšovalo riziko nežádoucích příhod v krátkodobém horizontu. Pokračuje sledování pacientek, které vyhodnotí dlouhodobou bezpečnost.

Ve výše uvedené studii 215 (43,3 %) pacientek využilo k otěhotnění techniku asistované reprodukce (18). Karcinom prsu je dlouhodobě považován za onemocnění s nejmenší šancí na otěhotnění po prodělané onkologické léčbě (1). Již dříve publikované práce ukazovaly, že je využití technik asistované reprodukce možné a bezpečné i v případě hormonálně dependentních onemocnění (19). V roce 2021 byla publikována metaanalýza studií, věnujících se těhotenství po léčbě karcinomu prsu (20). Ze souboru 112 840 pacientek s karcinodem prsu otěhotnělo po léčbě 7 505 nemocných. Obecně měly přeživší pacientky signifikantně menší šanci na těhotenství ve srovnání s běžnou populací (relativní riziko, 0,40), vyšší riziko porodu císařským řezem (OR 1,14), menší porodní váhy dítěte (OR 1,16) a předčasného porodu (OR 1,45), a to zejména ty, které byly léčeny chemoterapií. Nebylo zvýšeno riziko vrozených abnormalit. Prognóza těhotných pacientek ve srovnání s těmi, které po léčbě neotěhotněly, byla výrazně zlepšena v parametrech přežití bez progresu (disease-free survival, DFS, HR, 0,66; 95% CI 0,49–0,89) a celkového přežití (OS, HR, 0,56; 95% CI 0,45–0,68), a to nezávisle na charakteristikách nemocných žen, nádoru a délky hormonoterapie. Těhotenství po léčbě karcinomu prsu je bezpečné také pro pacientky se zárodečnou mutací v genech BRCA, a je spojeno s uspokojivými výsledky pro plod (21).

Závěr

Vzhledem k odkládání mateřství do vyššího věku narůstá počet žen, u kterých zjistíme karcinom prsu v těhotenství nebo v odstupu do 5–10 let po porodu. Prognóza onemocnění v těhotenství se zhoršuje opožděným stanovením diagnózy a opožděnou nebo neadekvátní léčbou. Karcinom prsu vznikající do 5 až 10 let po porodu je naopak spojen s vyšším rizikem vzdálené diseminace a úmrtí. Těhotenství po léčbě pro karcinom prsu je možné a bezpečné, a to včetně pacientek s luminálními karcinomy a u nemocných se zárodečnou mutací v genech BRCA. Ačkoliv šance na spontánní otěhotnění po léčbě pro karcinom prsu (zejména chemoterapii) je výrazně snížena ve srovnání s běžnou populací, ve studiích byla prokázána vysoká účinnost a bezpečnost využití technik asistované reprodukce.

LITERATURA

1. Peccatori FA, Azim HA, Orechia 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.
2. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, et al. Frequency of pregnancy related cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(3):613-619.
3. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. Zhoubný novotvar prsu (C50) u žen. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
4. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief.* 2009;1-8.
5. Lefrère H, Lenaerts L, Borges VF, et al. Postpartum breast cancer: mechanisms underlying its worse prognosis, treatment implications, and fertility preservation. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:412-422.
6. Amant F, Lefrère H, Borges VF, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol.* 2021;22:753-754.
7. 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;31:2532-2539.
8. 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;38:834-842.
9. Lyons T, Schedin P, Borges V. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009;14:87-98.
10. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13:887-896.
11. Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, et al. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. *Cancer Biol Med.* 2018. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0146.
12. Boere I, Lok Ch, Poortmans P, et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2022;82:46-59.
13. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncology.* 2015;1(8):1145-1153.
14. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *The Oncologist.* 2017;22:324-334.
15. Callihan EB, Gao D, Jindal S, et al. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:549-559.
16. Munguía MU, Esparza SL, Stern D. Breastfeeding duration and the risk of all-cause and breast cancer mortality among parous women from the Mexican teachers' cohort. *J Glob Oncol.* 2018;4:1-27.
17. Steinheim 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;27:45-51.
18. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:1645-1656.
19. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer.* 2015;51:1490-1496.
20. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39:3293-3305.
21. Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, et al. Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. *J Clin Oncol.* 2020;38:3012-3023.