

Karcinom prsu v těhotenství a v období kojení

Petra Kubánková, Jitka Abrahámová

Onkologická klinika Thomayerovy nemocnice, Praha

Karcinom prsu v těhotenství je vzácné onemocnění s incidencí 0,7 na 1 000 těhotných žen. Jedná se o druhé nejčastější maligní onemocnění v těhotenství. Informace o diagnostice a léčbě karcinomu prsu v těhotenství získáváme z retrospektivních hodnocení souborů pacientek a jednotlivých kazuistik. Všechny ženy s nově zjištěným karcinomem prsu v těhotenství by měly být léčeny v onkologických centrech se zkušenostmi s léčbou těchto pacientek a s fungujícím multidisciplinárním týmem odborníků včetně gynekologa a perinatologa. Karcinom prsu vzniklý v souvislosti s těhotenstvím dělíme na karcinom prsu diagnostikovaný a léčený v těhotenství a karcinom prsu vzniklý do jednoho roku po porodu. Ženy s karcinomem prsu zjištěným po porodu léčíme jako netěhotné ženy, pokud žena kojí, je nutné laktaci zastavit před zahájením terapie. U žen s karcinomem prsu diagnostikovaným v těhotenství se řídíme gestačním stářím plodu a dle toho volíme léčebné modality. Chirurgický výkon můžeme provést kdykoliv během těhotenství, chemoterapii je možné podávat až od 2. trimestru. Hormonoterapie, cílená léčba a radioterapie jsou v těhotenství kontraindikovány.

Klíčová slova: karcinom prsu, těhotenství, kojení, chemoterapie, chirurgická léčba.

Breast cancer diagnosed during pregnancy or lactation

The diagnosis of breast cancer during pregnancy is uncommon with an incidence of 0.7 in every 1,000 pregnant women. It is the second most frequent cancer during pregnancy. Data on the diagnosis and treatment of breast cancer during pregnancy are based on retrospective studies and case reports. All women with this cancer should be referred to an institution with expertise in dealing with such cases. Patients should be managed by a multidisciplinary team which, in addition to an oncology team, includes an obstetrician and a neonatologist. Breast cancer associated with pregnancy is divided into breast cancer during pregnancy and breast cancer diagnosed during the first year after delivery. Women with breast cancer diagnosed after delivery are treated as other women, only breast-feeding must be stopped before initiation of the treatment. The treatment of women with breast cancer diagnosed during pregnancy depends especially on gestational age of the fetus. Surgery can be safely carried out at any time during pregnancy; chemotherapy can be administered during the second and third trimesters. Hormonal therapy, radiotherapy and targeted therapy are contraindicated during pregnancy.

Key words: breast cancer, pregnancy, breast-feeding, chemotherapy, surgery.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(2): 59–61

Úvod

Karcinom prsu v těhotenství je vzácný. Jeho incidence se pohybuje okolo 0,7 na 1 000 těhotných žen. Vzhledem ke změnám v reprodukčním chování žen s tendencí oddalovat těhotenství do pozdějšího věku jeho incidence narůstá, s maximem výskytu mezi 35. až 45. rokem. Jedná se o druhou nejčastější malignitu u žen diagnostikovanou v těhotenství (po karcinomu děložního čípku). U žen do 30 let s diagnostikovaným karcinomem prsu bylo 10–20 % těchto karcinomů zjištěno právě v průběhu těhotenství nebo do 1 roku po porodu. Vyšší riziko vzniku tohoto karcinomu v těhotenství mají ženy s mutací BRCA 2 genu. Karcinom prsu vzniklý v souvislosti s těhotenstvím je specifický tím, že informace o jeho diagnostice a léčbě získáváme z retrospektivních hodnocení souborů pacientek a z jednotlivých kazuistik. Z metaanalýzy retrospektivních studií vyplývá, že ženy s diagnostikovaným karcinomem prsu v souvislosti s těhotenstvím mají srovnatelnou prognózu jako ženy netěhotné při stejném rozsahu nádoru a věku (1, 2).

Dělení karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím

Karcinom prsu vzniklý v souvislosti s těhotenstvím dělíme na dvě skupiny. První skupinu tvoří ženy s diagnostikovaným karcinomem prsu během těhotenství, druhou skupinu ženy s nově zjištěným karcinomem prsu do 1 roku po porodu. Obě skupiny žen vzhledem k vzácnosti daného onemocnění by měly být referovány do onkologického centra se zkušenostmi s léčbou karcinomu prsu v těhotenství a s vytvořeným multidisciplinárním týmem. Tento tým by měl zahrnovat klinického a radiačního onkologa, mamochirurga, gynekologa a neonatologa (pro ženy s diagnostikovaným karcinomem prsu v době těhotenství). Úlohou týmu je navrhnout léčbu s co největším benefitem pro matku a s co nejmenším rizikem poškození pro plod.

Diagnostika karcinomu prsu v těhotenství a po porodu

Karcinom prsu v těhotenství a po porodu se nejčastěji projevuje jako hmatná rezistence v prsu, vzácně je prvním projevem problému s kojením, nedostatek mléka či odmítání kojence

sát z nemocného prsu. Diagnostika zhoubného nádoru v prsu v době těhotenství a laktace je ztížena vlivem vysokých hladin těhotenských hormonů a s nimi související proliferací mléčné žlázy, kdy stoupá poměr parenchymu ke stromatu mléčné žlázy. Tyto změny často vedou k oddálení diagnózy a častěji se u těhotných či kojících žen setkáváme s většími rozměry nádoru v prsu a postižením většího počtu spádových uzlin.

Diagnostika karcinomu prsu v těhotenství má svá specifika (3). Důležitým faktorem je co nejnižší expozice plodu ionizujícímu záření. Mamografii ve dvou projekcích lze v době těhotenství provést se stíněním břicha. Její senzitivita je snižena vzhledem k fyziologickým změnám probíhajícím v prsu v době těhotenství a kojení a dle retrospektivních hodnocení se udává mezi 65–90 %. Preferovanou metodou je ultrazvuk prsu umožňující i provedení core cut biopsie. Výsledek biopsie by měl hodnotit zkušený patolog, který provede i podrobnou histochemickou a molekulární analýzu biopsie. Magnetickou rezonanci prsu provádíme v případě diagnostických pochybností, v době tě-

hotenství je kontraindikováno podání gadoliniového kontrastu. Z dalších vyšetřovacích metod k upřesnění stagingu (rozsahu onemocnění) lze použít ultrazvuk břicha a malé pánve, rentgenové vyšetření plic (se stíněním břicha) a magnetickou rezonanci bez použití kontrastu v případě suspekce na metastázy v mozku či kostech. V těhotenství je kontraindikováno provedení CT vyšetření (počítačové tomografie), PET vyšetření (pozitronová emisní tomografie) a izotopového vyšetření kostí. Taktéž se nedoporučuje monitorovat hladiny nádorových markerů (CEA, CA 15–3) vzhledem k jejich nespecifickému zvýšení a variabilitě hladin v séru těhotné ženy (4).

Léčba karcinomu prsu diagnostikovaného do 1 roku po porodu

Léčba karcinomu prsu zjištěného do 1 roku po porodu využívá stejných modalit léčby jako u netěhotných žen s karcinomem prsu, tj. chirurgickou a radiační léčbu, chemoterapii, hormonoterapii a cílenou léčbu. Výběr léčby se řídí podle aktuálních doporučení České onkologické společnosti (www.linkos.cz) a závisí na vstupním stagingu nádorové choroby, imunohistochemickém a molekulárním profilu nádoru, přidružených chorobách pacientky a názoru samotné pacientky na léčbu. U kojících žen vždy před zahájením léčby provádíme zástavu laktace, neboť většina cytostatik a hormonálních preparátů přechází do mateřského mléka. Zástava laktace spočívá ve snížení hladiny prolaktinu, k čemuž používáme dopaminové centrální agonisty (deriváty námelových alkaloidů). Jedná se o bromokriptin, cabergolin a tergurid. V současnosti se nejčastěji používá cabergolin, který se podává jednorázově ve dvou 0,5mg tabletách. Tento preparát má nižší výskyt nežádoucích účinků a delší biologický poločas. Při zástavě laktace je nutné mléko z prsou mechanicky odstříkat, prsy chladit a komprimovat elastickou bandáží (5).

Léčba karcinomu prsu v těhotenství

Výběr terapie karcinomu prsu v těhotenství závisí především na tom, v kterém trimestru je nádor u ženy diagnostikován a jedná-li se o časné či metastatické onemocnění. V rozhodovacím procesu o volbě pořadí jednotlivých modalit léčby hraje důležitou roli multidisciplinární tým odborníků, zralost plodu a stanovisko samotné matky k navrhované léčbě. Snahou týmu je vybrat léčbu, z níž by matka měla co největší profit a zároveň aby zvolená léčba byla co nejbezpečnější pro plod. Tým lékařů monitoruje jak matku, tak plod během celé gravidity, která

je brána jako vysoce riziková. Doporučuje se, aby porod, pokud je to možné, nastal v řádném termínu, tj. od 37. týdne gravidity. V těhotenství můžeme provést chirurgický výkon na prsu a spádových uzlinách a můžeme podávat chemoterapii od 2. trimestru. Dle retrospektivních hodnocení je známo, že děti vystavené chemoterapii in-utero měly signifikantně horší kognitivní funkce ve srovnání se stejně starými vrstevníky (6). V graviditě je kontraindikována adjuvantní radioterapie prsu a spádových lymfatických uzlin, hormonoterapie a cílená léčba.

Chirurgická léčba karcinomu prsu v těhotenství

Chirurgická léčba karcinomu prsu v těhotenství je možná kdykoliv, ale s mírně zvýšeným rizikem potratu v prvním trimestru. Rozhodnutí, zda zvolit mastektomii nebo parciální výkon na prsu, se řídí stejnými pravidly jako u netěhotných žen. Výjimkou je první trimestr těhotenství, kdy při volbě parciálního výkonu na prsu je nutné mít na paměti, že adjuvantní radioterapie by byla posunuta o více než 6 měsíců po chirurgickém výkonu, což by již zvýšilo riziko lokální rekurence nádoru. Proto v daném případě by měla být ženě doporučena totální mastektomie s možností rekonstrukční operace prsu po porodu.

K chirurgickému výkonu u karcinomu prsu nedílně patří i operace axilárních uzlin v případě klinicky či sonograficky prokázaných postižených axilárních lymfatických uzlin. S biopsií sentinelové uzliny v těhotenství nejsou příliš velké zkušenosti (7). Dle posledních doporučení je možné ji provádět u žen s klinicky či sonograficky nepostiženými axilárními uzlinami a to v centrech s rutinní praxí s biopsií sentinelové uzliny, není však doporučeno používat k barvení patentní modř z důvodu 2% rizika alergické reakce. Lymfoscintigrafie Techneciem-99 se zdá být bezpečná (8).

Systémová chemoterapie karcinomu prsu v těhotenství

Podávání systémové chemoterapie je kontraindikováno v prvním trimestru těhotenství pro prokázané vysoké riziko vrozených malformací plodu (až 20% riziko) a úmrtí plodu. V 1. trimestru těhotenství doporučujeme ženě přerušit těhotenství. Pokud pacientka s tímto doporučením nesouhlasí, je možné v prvním trimestru provést chirurgický výkon a chemoterapii posunout do 2. trimestru těhotenství. Dávkování chemoterapie se řídí stejnými pravidly jako u netěhotných žen a jednotlivá dávka cytostatik se počítá na tělesný povrch pacientky.

Farmakokinetika některých cytostatik v těhotenství může být změněna vlivem zvýšeného krevního objemu, zvýšené clearance cytostatik játry a ledvinami a snížené koncentrace albuminu (9). Chemoterapii je možné podávat do 33. týdne gravidity. Později by se již neměla aplikovat kvůli riziku myelosuprese plodu v době možného spontánního porodu, tj. od 34. týdne těhotenství. Nižší riziko hematologické toxicity chemoterapie je při podávání cytostatik v týdenním režimu.

Indikace systémové chemoterapie je stejná jako pro netěhotné ženy a řídí se především vstupním rozsahem nádoru a přidruženými chorobami pacientky. Doporučovány a preferovány jsou režimy s antracykliny – doxorubicinem a epirubicinem (AC, FAC, EC, FEC). Dosud žádné retrospektivní hodnocení neprokázalo zvýšené riziko kardiotoxicity antracyklinů pro plod (6). Dle nejnovějších studií je možné podat taxany v těhotenství, pokud jsou antracykliny kontraindikovány či pokud je použití taxanů indikováno (především v případě uzlinového postižení či při paliativním podávání). Z taxanů je doporučeno aplikovat paclitaxel v týdenním režimu pro jeho větší bezpečnost s nižší hematologickou toxicitou a tedy bez nutnosti podávat profylakticky růstové faktory granulocytů (GCSF). Při jeho týdenní aplikaci nemusíme též podávat vysoké dávky steroidní premedikace (10). Jak u antracyklinových režimů, tak u paclitaxelu se snažíme dodržovat plné dávky cytostatik v případě kurativního záměru (za možné podpory pomocí GCSF), v případě paliativního podávání chemoterapie je doporučeno dávkování cytostatik upravovat dle hematologické toxicity.

Podpurná léčba a léčba komplikací v těhotenství

Z antiemetik lze v těhotenství podávat thiethylperazin, promethazin, metoclopramid a ondansetron. Antacida lze podávat krátkodobě. Kortikoidy můžeme v graviditě opatrně aplikovat, nejsou teratogenní, ale v 3. trimestru mohou vést k supresi nadledvin a zpomalení růstu plodu. Snažíme se vyvarovat podávání vysokých dávek kortikoidů. Z antipyretik a léků proti bolesti můžeme po dobu celého těhotenství podávat paracetamol (bezpečná dávka je 1500 mg/den), ve 3. trimestru je kontraindikováno podávání ibuprofenu (z důvodu rizika předčasné konstrikce ductus arteriosus) a kyseliny acetylsalicylové (z důvodu zvýšeného rizika neonatálního krvácení). Podávání opiátů systémově během gravidity je kontraindikované z důvodu vysokého rizika respirační deprese plodu a vzniku

neonatálního abstinčního syndromu. Pokud je nutné opiáty podávat, pak je doporučeno volit jejich lokální aplikaci epidurální cestou. Při terapii flebotrombózy u těhotné ženy podáváme nízkomolekulární hepariny (LMWH). Z antibiotik je bezpečné v graviditě používat penicilinová a cefalosporinová antibiotika, alternativně erytromycin po 1. trimestru. Lokálně lze bezpečně aplikovat acyklovir (11).

Hormonoterapie a cílená terapie karcinomu prsu v těhotenství

Hormonoterapie tamoxifénem v graviditě je kontraindikována z důvodu vyššího rizika malformací plodu. Taktéž je kontraindikováno podávání goserelinu (LHRH analog).

Cílená terapie trastuzumabem (antiHER2 monoklonální protilátkou) v těhotenství je spojena s vysokým rizikem vzniku oligohydramnie a jeho podávání v těhotenství je kontraindikováno (12). Doporučuje se začít s podáváním trastuzumabu ženám s HER2 pozitivním časným či metastatickým karcinomem prsu až po porodu (13). S podáváním jiných biologických preparátů těhotným ženám jsou jen minimální zkušenosti (pouze jednotlivé kazuistiky), jejich podávání v těhotenství není standardem a nedoporučuje se.

Radioterapie karcinomu prsu v těhotenství

U karcinomu prsu diagnostikovaného v těhotenství je adjuvantní radioterapie prsu a spádových lymfatických uzlin kontraindikována. Doporučuje se zahájit ji, pokud je indikována, s odstupem po porodu, ale nejpozději do 6 měsíců od chirurgického výkonu. Dávky radioterapie jsou pak stejné jako u netěhotných žen. Užití radioterapie během těhotenství je spojeno s vysokým rizikem poškození plodu včetně výskytu kongenitálních malformací, zpomalení růstu plodu či úmrtí plodu, dále s vyšším výskytem mentální retardace a zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění u daného dítěte (14). Paliativní radioterapii v těhotenství volíme jen zcela výji-

mečně, a to při urgentní indikaci radioterapie a v případě, že ozařovaná oblast je v dostatečné vzdálenosti od dělohy.

Závěr

Nově vzniklá rezistence v prsu v těhotenství či po porodu by neměla být nikdy podceňována, musí být včas a řádně vyšetřena, a v případě jakýchkoliv diagnostických pochybností biopsicky verifikována. Vzhledem ke změnám v těhotenském či kojícím prsu musí výsledek biopsie hodnotit zkušený patolog. Léčba ženy s karcinomem prsu vzniklým v souvislosti s těhotenstvím by měla být konzultována multidisciplinárním týmem zahrnujícím klinického a radiačního onkologa, mamochirurga, gynekologa a neonatologa. Ženy s karcinomem prsu vzniklým do 1 roku po porodu po zástavě laktace jsou léčeny jako ostatní ženy s karcinomem prsu. Jejich léčba se řídí rozsahem onemocnění a biologickými znaky nádoru v době diagnózy a zahrnuje chirurgickou a onkologickou léčbu v plném rozsahu. U žen s karcinomem prsu vzniklým v těhotenství se snažíme o co nejlepší profit z léčby pro matku a zároveň o co nejmenší riziko z léčby pro plod. Chirurgický zákrok na prsu a axilárních uzlinách lze provést v průběhu celého těhotenství. V prvním trimestru je doporučeno každé pacientce zvážit přerušení těhotenství, podání chemoterapie je kontraindikováno. V druhém a třetím trimestru je možno podávat chemoterapii na bázi antracyklinů, a pokud je indikace, tak i na bázi taxanů. Podání chemoterapie vždy ukončíme nejméně 3 týdny před plánovaným porodem, nejpozději v 33. týdnu gravidity. Je doporučeno, pokud to lze, aby žena porodila v řádném termínu, nejlépe od 37. týdne těhotenství. Hormonální, cílená a radiační léčba v těhotenství jsou kontraindikované.

Literatura

1. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for woman diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 45–51.

2. Azim HA Jr, Santoro L, Russel-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 834–842.
3. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 2, evidence based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 785–792.
4. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, et al. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systemic review. *BMC Med* 2012; 10: 86.
5. Fait T. Zástava laktace. *Moderní babičství* 2008; 15: 1–4.
6. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 256–264.
7. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 78–83.
8. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology (Suppl.6)* 2013; 24: 160–170.
9. Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1338–1345.
10. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systemic review. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 16–23.
11. Nožinová E. Léky v těhotenství a při kojení – Doporučený postup České lékařské komory, 2010. <http://www.lekarnici.cz/>.
12. Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systemic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 110–121.
13. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systemic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 349–357.
14. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328–333.

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2014
Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2014

MUDr. Petra Kubánková

Onkologická klinika TN
Václavská 800, 140 00 Praha 4
petra.kubankova@ftn.cz