

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 režimy 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 anticyklinům 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 prenatalní expozicí chemoterapii, narodilo předčasně (gestační věk, medián 36 týdnů, rozmezí 27–41). Medián porodní váhy byl 2 705 g (rozmezí 720–4 690 g). Ve studii nebyl při mediánu sledování 22 měsíců prokázán negativní vliv prenatalní 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 2× 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, případe 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 imunosupresivních buněk, sekrece imunosupresivních 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-HT ₃ antagonisté	Ondansetron, palonosetron, granisetron, tropisetron, dolasetron	Ondansetron během gravidity není spojen se signifikantně zvýšeným rizikem závažných komplikací pro plod. Ostatní 5-HT ₃ antagonisté nemají dostatek bezpečnostních dat. Granisetron zřejmě nepřestupuje přes placentu.
Inhibitory neurokininu	Aprepitant, 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 .
H ₁ antagonisté H ₂ 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