iza Inštitút zdravotných analýz

MINISTERSTVO ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Mamazonky

Zhubné nádory prsníka a tehotenstvo

Sofia Lisíková (1)
Veronika Rybanská (1)
Bela Mriňáková (2)

(1) Inštitút zdravotných analýz, MZ SR
(2) I. onkologická klinika LF UK
a Onkologického ústavu sv. Alžbety

Inštitút zdravotných analýz je nezávislý analytický útvar pri Ministerstve zdravotníctva SR. Naším poslaním je poskytovať kvalitné a spoľahlivé analýzy a prognózy v oblasti zdravia a zdravotníctva pre slovenskú vládu a verejnosť.

Materiál prezentuje názory autorov, ktoré nemusia nevyhnutne odzrkadľovať oficiálne názory a politiky Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. Práca neprešla jazykovou úpravou.

Prístup k dátam a ich spracovanie bol zabezpečený výlučne analytičkami a analytikmi Inštitútu zdravotných analýz MZ SR.

Poďakovanie

Ďakujeme za možnosť pracovať na projekte Mamazonky, a všetkým ľuďom, ktorí sa na tomto projekte podieľali.

Ďakujeme tiež všetkým, ktorí k analýze prispeli svojimi pripomienkami a ideami: Dominika Kormanová, Kristína Balúchová, Žofia Lysá, Imrich Berta, Silvia Antalová, Peter Harbulák.

Zároveň ďakujeme všetkým mamazonkám, ktoré v rámci projektu zdieľali svoje príbehy a skúsenosti, a poskytli tak zdravotníckym dátam potrebný ľudský základ, ktorý sa často v číslach môže strácať.

Ďakujeme, že môžeme.

Obsah

Zhrnutie 6
1. Úvod: Karcinóm prsníka – globálny prehľad, slovenský kontext a reprodukčné aspekty ... 8
2. Zhubné nádory prsníka v SR 11
3. Zhubný nádor prsníka s následným tehotenstvom 12
4. Postupy pri zachovaní fertility na Slovensku 14
5. Liečba zhubného nádoru prsníka počas tehotenstva 17
6. Metodológia 22
7. Výsledky: Dáta o pacientkach zo SR 24
7.1. Novodiagnostikované prípady zhubných nádorov prsníka 24
7.2. Vývoj počtu nových prípadov zhubných nádorov prsníka u pacientiek do 50 rokov .. 25
7.3. Pôrod po diagnóze zhubného nádoru prsníka 25
7.4. Časový odstup medzi diagnózou a pôrodom 27
8. Odporúčania a záver 29
Referencie 31

Zoznam obrázkov

Obrázok 1: Rozhodovací proces pacientky pri zachovaní fertility počas onkologickej liečby. 15
Obrázok 2: Prehľad liečebných postupov u tehotných pacientok so ZN prsníka v závislosti od trimestra tehotenstva a obdobia po pôrode. 18

Zoznam grafov

Graf 1: Veková distribúcia času stanovenia diagnózy C50. 24
Graf 2: Incidencia novodiagnostikovaných pacientiek do 50 rokov. 25
Graf 3: Distribúcia veku pacientiek so zhubným nádorom prsníka pri pôrode. 26
Graf 4: Počet žien, ktoré porodili po diagnóze ZN prsníka podľa vekovej skupiny. 26
Graf 5: Čas medzi stanovením diagnózy C50. 27
Graf 6: Distribúcia času od stanovenia diagnózy C50 po pôrod. 27

Zoznam skratiek

AMH	Anti-Müllerov hormón
AFC	Antral follicle count
CAR	Centrum asistovanej reprodukcie
ECIS	Európsky onkologický informačný systém
ER+	Estrogén receptor pozitívny (Estrogen receptor positive)
HR	Hazard ratio
IVM	In vitro maturácia (In vitro maturation)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb (10. revízia)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
POF	Predčasné ovariálne zlyhanie (Premature ovarian failure)
tt	týždeň tehotenstva
ZN	Zhubný nádor

Zhrnutie

Karcinóm prsníka na Slovensku dlhodobo naberá na význame a od roku 2017 sledujeme nepriaznivý trend v incidencii. V porovnaní s rokom 2000 vzrástla štandardizovaná miera výskytu približne o 11 % a podľa projekcií ECIS (2024) sa do roku 2040 očakáva ďalšie zvýšenie o takmer 10 %. Incidencia stúpla z 46 na 67 prípadov na 100-tisíc žien (2000 vs. 2022), so stanovenou diagnózou dnes žije asi 30-tisíc žien, ročne pribúda vyše 3 200 nových prípadov a v priemere tri ženy denne na toto ochorenie zomierajú. Obzvlášť znepokojujúci je vývoj u žien mladších ako 50 rokov: medzi rokmi 1990–2019 narastol výskyt „early-onset" karcinómu o 79 % a úmrtnosť o 28 %, pričom vekovo špecifická incidencia v kohortách 30–34, 35–39, 40–44 a 45–49 rokov sa výrazne zvýšila. Popri vekových posunoch vynikajú aj regionálne rozdiely – Bratislava vykazuje približne o 80 % vyššiu incidenciu ako zvyšok krajiny a najlepšie prežívanie dosahujú Bratislavský (80 %), Trenčiansky (77,4 %) a Trnavský kraj (75,6 %). Slovensko zároveň zaostáva v prevencii: účasť na mamografickom skríningu je len 31 % oproti priemeru EÚ na úrovni 57 %.

V tejto súvislosti narastá význam reprodukčných otázok. Dnes už vieme, že tehotenstvo po ukončení liečby karcinómu prsníka je vo všeobecnosti bezpečné a neprehlbuje riziko recidívy; niektoré práce dokonca naznačujú lepšie celkové prežívanie u žien, ktoré po liečbe otehotnejú. Napriek tomu majú ženy po prekonaní ochorenia zhruba o 60 % menej tehotenstiev než bežná populácia. Moderné onkofertilné stratégie – najmä krátkodobá ovariálna stimulácia a kryokonzervácia oocytov alebo embryí – umožňujú minimalizovať odklad onkologickej liečby a znižovať gonadotoxické riziká; farmakologická ochrana (LHRH analógy) môže slúžiť ako doplnok. Na Slovensku je k dispozícii program Medical Freezing prepojujúci onkologické a reprodukčné centrá, no jeho využívanie je zatiaľ nízke (odhadom okolo 10 % vhodných pacientok), čo poukazuje na potrebu včasnej informovanosti, štandardizovaných odosielacích ciest a finančnej dostupnosti.

Liečba počas tehotenstva je možná a má vychádzať z multidisciplinárneho rozhodovania v skúsenom onkologickom centre. Chirurgia je bezpečná vo všetkých trimestroch, rádioterapia sa odkladá na obdobie po pôrode a chemoterapia je kontraindikovaná v prvom trimestri, no po jeho ukončení sa môže podať s porovnateľným rizikovým profilom ako u

netehotných. Hormonálna a anti-HER2 liečba sa počas gravidity nepoužíva. Z hľadiska gynekologicko-pediatrickej starostlivosti dominuje manažment rizík predčasnosti, nízkej pôrodnej hmotnosti a potrebe plánovať pôrod čo najbližšie k termínu.

Analýza dát NCZI za roky 2014–2022 identifikovala 777 žien, ktoré mali pôrod a zároveň diagnózu C50.x; z nich 116 porodilo po stanovení diagnózy. V tejto skupine bol medián veku pri diagnóze 32,2 roka a pri pôrode 33,7 roka. Čas medzi diagnózou a pôrodom mal medián 2,22 roka (priemer 2,8 roka) – vyše 40 % žien rodilo až po troch a viac rokoch, no takmer polovica do dvoch rokov, čo odráža individuálne rozhodovanie, priebeh liečby aj odporúčania lekárov. U žien do 50 rokov celkový počet nových prípadov v období 2014–2022 narástol približne o štvrtinu (z 766 na 953), s miernym poklesom v roku 2020 pravdepodobne v súvislosti s pandémiou.

Z týchto zistení vyplývajú tri praktické implikácie: po prvé, posilniť organizovaný skríning a regionálne cielené intervencie; po druhé, systémovo integrovať onkofertilitu do štandardnej onkologickej cesty – včasná konzultácia a promptné odoslanie do CAR majú byť pravidlom; a po tretie, zabezpečiť, aby tehotné pacientky s diagnózou boli bezodkladne odoslané do špecializovaných centier s multidisciplinárnym tímom a skúsenosťou s liečbou v tehotenstve. Popri liečbe samotného nádoru tak zdravotná starostlivosť dokáže aktívne podporiť aj dlhodobú kvalitu života a reprodukčné ciele mladých pacientok.

1. Úvod: Karcinóm prsníka – globálny prehľad, slovenský kontext a reprodukčné aspekty

Karcinóm prsníka je celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúcim zhubným nádorom (s výnimkou ne-melanómových nádorov kože) u oboch pohlaví, pričom u mužov ide o zriedkavé ochorenia a ženy postihuje v pomere približne 100:1 mužovi. V roku 2020 predstavoval podľa Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny Svetovej zdravotníckej organizácie (IARC WHO) odhad počtu novodiagnostikovaných prípadov karcinómov prsníka v celosvetovom meradle 2 261 419 prípadov u žien (štandardizovaná incidencia na svetovú štandardnú populáciu - ASR-W predstavovala 47,8/100 000). Počet úmrtí sa v r. 2020 odhadoval na 684 996 prípadov s ASR-W mortalitou 13,6/100 000. Karcinóm prsníka predstavuje nádorové ochorenie s celosvetovo s najvyššou prevalenciou, odhad 5-ročnej intervalovej prevalencie v r. 2020 dosiahol 7 790 717 prípadov (Ondrušová et al., 2021).

Slovenská republika (SR) sa zaraďuje medzi krajiny sveta so stredne vysokými hodnotami výskytu ochorenia, v kontexte krajín Európy patrí do hornej tretiny poradia krajín s najvyššími hodnotami štandardizovanej incidencie. Karcinóm prsníka predstavuje približne 18% všetkých nádorových ochorení u žien, a je zároveň najčastejšou príčinou úmrtia (Ondrušová et al., 2018; Berta et al. 2024). V SR sa, v rozpore s údajmi zo západných krajín, zaznamenáva nepriaznivý trend stabilizácie (resp. nevýznamného nárastu) hodnôt štandardizovanej mortality ochorenia a vzostup prípadov v mladších vekových podskupinách (Ondrušová et al., 2021; Berta et al., 2024).

Pri zameraní sa na európsku populáciu žien vo veku do 50 rokov, čo predstavuje medián veku v čase nástupu menopauzy, predstavuje karcinóm prsníka najčastejšiu novo-diagnostikovanú onkologickú diagnózu s percentuálnym zastúpením až 37,1 % (Ferlay et al., 2020).

Diagnóza nádorových ochorení počas tehotenstva je všeobecne vzácna s incidenciou 1 prípad z 1 000 tehotenstiev ročne, čo zodpovedá 0,07 % až 0,1 % všetkých malígnych nádorov (Hepner et al., 2019). Najčastejšie diagnostikovanou malignitou počas tehotenstva

je malígny melanóm. Karcinóm prsníka je druhým najčastejším zhubným nádorom a vyskytuje sa približne u 1 z 3 000 tehotných žien (Navrozoglou et al., 2008). Gynekologické zdroje uvádzajú diagnózu karcinómu prsníka približne v 3 z 10 000 tehotenstiev, avšak tieto štatistiky sa dajú považovať za menej presné. Opierajú o historické údaje publikované v roku 1955, ktoré hodnotili prípady spätne až do roku 1850 (White et al., 1955), čo však nezodpovedá súčasnej demografickej situácii. Novšie výsledky z obdobia rokov 1963-2002 vo Švédsku uvádzajú incidenciu tzv. gestačných karcinómov 16 až 37,4 na 100 000 tehotenstiev (Andersson et al., 2009).

Problém s nepresnosťou údajov vytvára aj metodika štatistík. Pri viacerých pokusoch o vyhodnotenie koincidencie nádorov prsníka a tehotenstva sa použili rôzne definície, napríklad diagnostikovanie iba počas tehotenstva, do 6, resp. do 12 mesiacov po pôrode, prípadne úplne samostatné hodnotenie nádorov diagnostikovaných počas dojčenia. Zatiaľ čo tieto rôzne definície môžu byť informatívne v špecifických podmienkach, univerzálnejšia definícia by umožnila lepšie porovnanie údajov a tým aj lepší prehľad. Situáciu navyše komplikuje fakt, že koincidencia tehotnosti a diagnózy ZN prsníka sa štandardne nezaznamenáva do onkologických registrov.

Vďaka intenzívnemu výskumu v oblasti biológie a liečby tohto ochorenia sa podstatne zvyšuje podiel vyliečených pacientok s pôvodne lokalizovaným (v niektorých prípadoch dokonca aj oligometastatickým) ochorením, s významnou šancou na bezrelapsové prežívanie. Pokroky v paliatívnej systémovej liečbe dokázali výrazne posunúť hranice celkového prežívania pacientok. Pri menej agresívnych biologických podtypoch nádoru sa v prípadne dostupnosti inovatívnych terapií až viac ako 44% pacientok dožíva 6 rokov a viac. Pri trende zlepšovania bezrelapsového aj celkového prežívania sa čoraz viac kladie dôraz na kvalitu života pacientok. Za kvalitu života sa dá považovať stav fyzického, psychického a sociálneho blaha, a teda nie iba neprítomnosť prejavov ochorenia a nežiaducich účinkov liečby. Jednou z dôležitých oblastí psycho-sociálneho prostredia je oblasť rodinného života a reprodukcie. V minulosti sa aj z dôvodu horšej prognózy prežívania pacientok táto oblasť pomerne zanedbávala.

V súčasnosti máme k dispozícii inovatívne stratégie v oblasti zachovania fertility pacientok počas onkologickej liečby, so žiadnym alebo minimálnym dopadom na oneskorenie začiatku a na efekt terapie. Starostlivé prediskutovanie témy ďalších reprodukčných plánov s pacientkou v náročnom období po oznámení onkologickej diagnózy a voľba premyslenej stratégie zachovania fertility môže mať dopad na kvalitu života pacientky roky po ukončení onkologickej liečby.

Medzinárodné onkologické spoločnosti a autority považujú oblasť zachovania fertility počas onkologickej liečby karcinómu prsníka, ako aj liečbu karcinómu prsníka počas tehotenstva za dôležitú, a preto postupne pribúdajú podrobné a na dôkazoch založené odporúčania o optimálnych postupoch v týchto situáciách.

V SR je aktuálne pre pacientky s diagnózou ZN prsníka s potenciálom vyliečenia dostupný program Medical Freezingu, ktorý zabezpečuje prepojenie onkologických a reprodukčných centier s možnosťou kryoprezervácie oocytov a embryí pred plánovanou protinádorovou liečbou, ktorý je pokrytý zdravotným poistením. Pacientky by mali byť informované o možnosti ďalšej reprodukcie po ukončení protinádorovej liečby, prípadne aj o možnostiach prerušenia liečby za účelom tehotnosti v definovaných prípadoch podľa aktuálnych poznatkov medicíny založenej na dôkazoch. Pacientky s diagnózou ZN prsníka počas tehotnosti by mali byť prísne referencované a liečené vo vysokoobjemových centrách so skúsenosťou s liečbou v tehotnosti a dostupným multidisciplinárnym tímom špecialistov - v podmienkach SR sú týmito centrami Národný onkologický ústav, Onkologický ústav sv. Alžbety a Východoslovenský onkologický ústav. Liečba pacientok v tehotnosti by mala byť hlásená medzinárodnej skupine INCIP (The International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy). Napriek už existujúcim odporúčaniam však treba povedať, že ich aplikácia v bežnej klinickej praxi zaostáva.

Keďže priemerný vek žien pri stanovení diagnózy ZN prsníka postupne klesá, zatiaľ čo vek pri prvom tehotenstve naopak stúpa (Cottreau et al., 2019; Ugai et al., 2022), táto téma nadobúda čoraz väčšiu relevanciu, nakoľko dochádza k častejšiemu prelínaniu týchto dvoch fenoménov. V tomto komentári sa zameriavame základné štatistiky o pacientkach v SR, ktorým bol diagnostikovaný ZN prsníka, a po stanovaní diagnózy absolvovali pôrod.

2. Zhubné nádory prsníka v SR

Od roku 2017 sa na Slovensku zaznamenáva v incidencii ZN prsníka nepriaznivý trend. Ako poukázala epidemiologická analýza od Bertu et al. (2024), štandardizovaná miera výskytu vzrástla v porovnaní s rokom 2000 o 11%. Konkrétne pri ZN prsníka sa podľa údajov Európskeho onkologického informačného systému (ECIS, 2024) predpokladá do roku 2040 ďalší nárast incidencie o 9,92%.

Incidencia ZN prsníka sa v SR zvýšila z 46 prípadov na 100 000 žien v roku 2000 na 67 prípadov na 100 000 žien v roku 2022. S diagnózou ZN prsníka aktuálne žije približne 30 000 žien. Ročne pribudne vyše 3 200 nových prípadov a denne na toto ochorenie zomrú v priemere tri ženy.

Znepokojujúci je aj vysoký nárast výskytu ZN prsníka v skupine žien mladších ako 50 rokov. Medzi rokmi 1990 až 2019 sa výskyt ZN prsníka so skorým nástupom zvýšil o 79,1 % a úmrtnosť o 27,7 %. Vekovo špecifická incidencia v skupine 30–34 rokov vzrástla z 12 prípadov na 100 000 žien v roku 1999 na 25 v roku 2022. V skupine 35–39 rokov stúpla z 36 na 52 prípadov, u žien vo veku 40–44 rokov z 72 na 117 a v skupine 45–49 rokov z 118 na 161 prípadov na 100 000 žien.

Regionálne rozdiely sú na SR tiež výrazné. Bratislava vykazuje o 80% vyššiu incidenciu ZN prsníka v porovnaní s ostatnými okresmi. Z hľadiska prežívania majú najlepšie výsledky Bratislavský (80%), Trenčiansky (77,4%) a Trnavský kraj (75,6%).

Napriek týmto číslam Slovensko zaostáva v preventívnych opatreniach. Účasť žien na mamografickom skríningu je len 31%, zatiaľ čo priemer Európskej únie dosahuje 57%.

3. Zhubný nádor prsníka s následným tehotenstvom

Pochopenie klinických výsledkov tehotenstva po diagnostikovaní ZN prsníka je kľúčové nielen pre kvalifikované reprodukčné poradenstvo, ale aj pre plánovanie zdravotnej a inej starostlivosti. U mužov s nádormi semenníkov sú programy na zachovanie fertility zavedené už od 90. rokov, a od roku 2020 sú zároveň k dispozícii jasne definované odporúčania aj pre ženy. Tehotenstvo po ukončení protinádorovej liečby ZN prsníka je dnes vnímané ako bezpečné, a vedecké dôkazy jasne ukazujú, že nepredstavuje zvýšené riziko pre zdravie dieťaťa, ani pre samotnú pacientku.

Napriek tomu, že u žien ktoré prekonali ZN prsníka, sa pozoruje až o 60% menej tehotenstiev v porovnaní s bežnou populáciou, výskum opakovane potvrdzuje, že tehotenstvo po onkologickej liečbe nemá horšie výsledky. Biologický vplyv tehotenstva po diagnóze karcinómu prsníka je diskutovanou témou najmä v prípade luminálnych podtypov nádorov s expresiou hormonálnych receptorov. Mueller et al. (2003) pozorovali, že tehotenstvo je spojené s lepšou prognózou, v porovnaní so ženami, ktoré po diagnóze nádoru prsníka neotehotneli. Po vybalansovaní podľa štádia ochorenia, veku v čase diagnózy, regiónu, roku diagnózy a rasy, resp. etnického pôvodu, mali ženy, ktoré porodili 10 alebo viac mesiacov po diagnóze významne znížené riziko úmrtia v porovnaní so ženami bez ďalších pôrodov. Ives et al. (2007) tiež zistili, že tehotenstvo po liečbe neovplyvnilo nepriaznivo prežívanie, ale lepšie prežívanie sa pozorovalo u žien, ktoré odložili tehotenstvo o 24 mesiacov alebo viac po ukončení liečby.

Napokon hypotézu, že ďalšie reprodukčné plány u pacientok, ktoré prekonali rakovinu prsníka sú bezpečné ďalej potvrdili dôkazy metaanalýzy z roku 2021 uverejnenej v Journal of Clinical Oncology (JCO) (Poggio et al., 2020). Z celkovo 39 štúdií zahŕňajúcich 8 093 401 pacientov, bolo identifikovaných 112 840 pacientov s rakovinou prsníka, z ktorých 7 505 žien počas následného sledovania otehotnelo. U pacientok sa zistil výrazne nižší počet tehotenstiev, o 60 % v porovnaní s ostatnou populáciou. Pokiaľ ide o reprodukčné výsledky, nezaznamenali sa žiadne rozdiely v incidencii vrodených chýb, indukovaného prerušenia

tehotenstva, donoseného tehotenstva, spontánneho potratu, preeklampsie, resp. prípadného popôrodného krvácania. U pacientok po diagnóze karcinómu prsníka sa pozorovalo zvýšené riziko nižšej pôrodnej hmotnosti novorodenca, predčasného, zaostávania za gestačným vekom a potreby cisárskeho rezu.

Uvedené výsledky potvrdzuje aj nedávno publikovaná meta-analýza zameraná na ZN prsníka s expresiou hormonálnych receptorov, ktorá potvrdila, že gravidita neovplyvňuje negatívne prežívanie bez recidívy (HR 0,96), pričom celkové prežívanie bolo výrazne lepšie u žien, ktoré po liečbe otehotneli (HR 0,46) (Hartman et al., 2023). Ako ukazujú výsledky nedávnej analýzy zahŕňajúcej 4732 nositeliek patologických variantov zárodočných génov BRCA, od ďalších reprodukčných plánov nemá byť odrádzaná ani táto podskupina pacientok (Lambertini et al., 2024).

Po absolvovaní liečby je v mnohých prípadoch možné dojčenie aj z operovaného prsníka, čo môže byť pre mnohé ženy významnou súčasťou ich rodičovskej skúsenosti.

Z pohľadu onkologickej prognózy po ukončenej liečbe lokalizovaného ochorenia je na základe dôkazov dôležité zdôrazniť, že tehotenstvo nezhoršuje ďalší vývoj ochorenia. Na individuálnej úrovni by mala byť pacientka informovaná o riziku recidívy s ohľadom na podtyp, rozsah ochorenia a ďalšie rizikové faktory, pričom toto riziko je nezávislé od plánovanej reprodukcie. Rozhodnutie o ďalších reprodukčných plánoch má byť ponechané na pacientkino informované rozhodnutie. Výskumy jednoznačne preukázali, že ani u pacientok s hormonálne pozitívnymi nádormi nedochádza k zvýšenému riziku relapsu.

4. Postupy pri zachovaní fertility na Slovensku

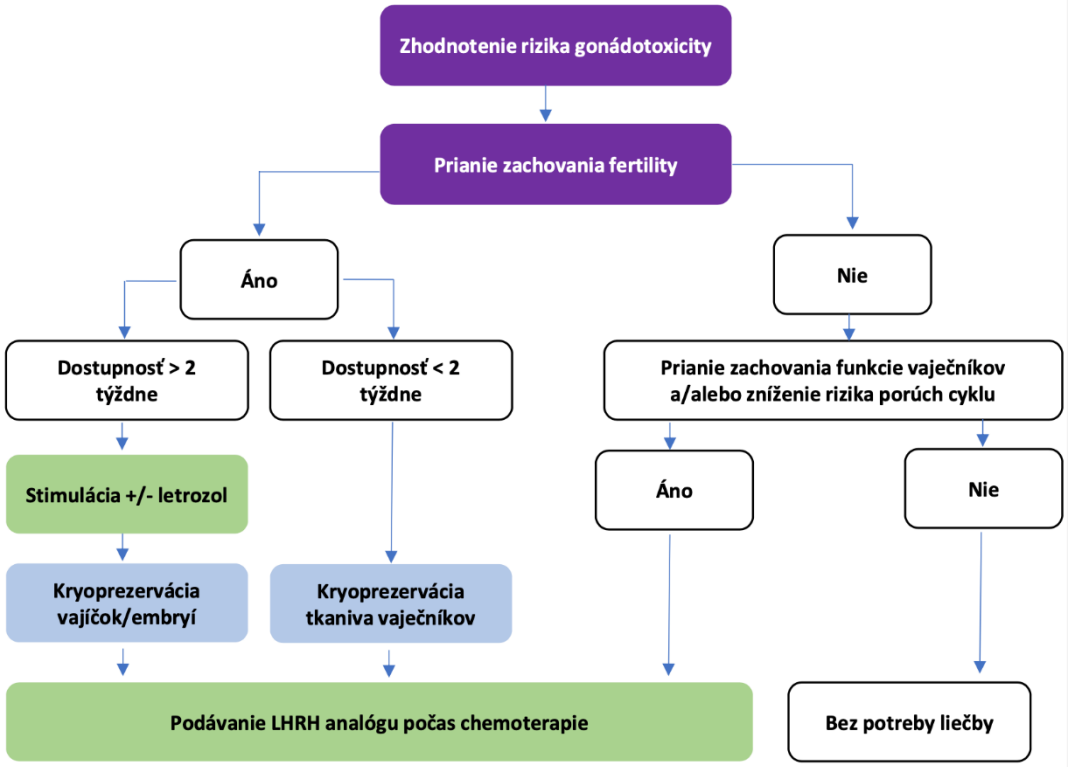
Kvalita života pacientok po ukončenej onkologickej liečby sa najmä pri zlepšovaní celkovej efektivity terapie stáva v onkológii jedným z nosných problémov. Napriek jednoznačnému benefitu z pohľadu bezrelapsového ako aj celkového prežívania, môže mať onkologická liečba vplyv na následnú plodnosť pacientok. Riziko ovariálneho zlyhania po liečbe je do značnej miery determinované interakciou typu protinádorovej liečby a veku pacientky.

Riziko gonadotoxicity môže pri rovnakom liečebnom režime kolísať napríklad od 20% u pacientok mladších ako 30 rokov, po viac ako 80 % v prípade veku nad 40 rokov (Lee et al., 2020; Lambertini et al. 2021). Klinicky sa môže porucha fertility manifestovať ako úplná amenorea, predčasná menopauza, resp. rôzny stupeň neplodnosti (Ben-Aharon et al., 2012; Mahajan, 2015). Riziko mutagenézy je najvyššie počas fázy dozrievania oocytu, ktorá trvá približne 6 mesiacov. Preto sa odporúča odloženie počatia o 6 mesiacov po ukončení liečby.

Na Slovensku sa problematika zachovania plodnosti u pacientok s onkologickým ochorením, vrátane ZN prsníka, riadi štandardizovanými postupmi vydanými Ministerstvom zdravotníctva SR pre oblasť reprodukčnej medicíny. Tieto postupy kladú dôraz na včasnú identifikáciu rizika straty fertility a promptné odoslanie pacientky do centra asistovanej reprodukcie (CAR). V týchto centrách sa následne komplexne posudzuje reprodukčný potenciál a možnosti jeho zachovania ešte pred začatím cytotoxickej liečby.

Základom kvalitnej starostlivosti je multidisciplinárna spolupráca medzi onkológom, gynekológom, embryológom a často aj psychológom. Liečba s cieľom zachovania fertility by mala byť iniciovaná čo najskôr po diagnostikovaní potenciálne vyliečiteľného ZN prsníka.

Obrázok 1: Rozhodovací proces pacientky pri zachovaní fertility počas onkologickej liečby.



Pri plánovanej ochrane fertility pacientok je kľúčovým krokom včasná konzultácia pacientky pred začatím liečby a iniciácia krokov vedúcich ku kryoprezervácii. Počas protinádorovej liečby (najmä chemoterapiou, imunoterapiou a biologickou liečbou) s rizikom gonadotoxicity je možné aj podávanie medikamentóznej liečby - LHRH analógmi za účelom zníženia rizika toxicity (Demeestere et al., 2013). Vzhľadom na výsledky klinických skúšaní a existujúce odborné usmernenia (Lambertini et al., 2020; Peccatori et al., 2013) by sa však podanie agonistov LHRH súbežne s chemoterapiou nemalo považovať za spoľahlivý prostriedok na zachovanie plodnosti a má slúžiť len ako doplnková stratégia popri hlavnej stratégii z oblasti reprodukčnej medicíny pri pokuse o zvýšenie pravdepodobnosti obnovy funkcie vaječníkov a zvýšenie pravdepodobnosti prirodzeného spôsobu počatia.

Najčastejšie využívanou metódou zachovania fertility je hormonálna stimulácia ovárií, po ktorej nasleduje odber a kryokonzervácia oocytov (vajíčok), prípadne embryí. V prípade pacientok so ZN prsníka sa využívajú špecializované protokoly krátkodobej ovariálnej stimulácie nezávislej od fázy cyklu, teda s minimálnym časovým rizikom odkladu, s nižšími

maximálnymi hladinami rizikových hormónov a nižším rizikom hyperstimulačných syndrómov (Lee et al., 2006; Oktay et al., 2005; Azim et al., 2008; Kim et al., 2016; Ozcan et al., 2022). Riziko progresie ochorenia je v priebehu dvoch týždňoch minimálne, pričom v prípade indikácie hneď po odberoch začína systémová liečba. Na základe aktuálnych poznatkov a odporúčaní sa krátkodobá ovariálna stimulácia ako aj krátkodobý odklad začatia protinádorovej liečby považuje za bezpečný pri všetkých podtypoch ZN prsníka. Odber a vitrifikácia ovariálneho tkaniva je možná u pacientok, kde nie je možný odklad začiatku liečby (Lambertini et al., 2020).

Každú premenopauzálnu pacientku je nevyhnutné informovať o riziku predčasného ovariálneho zlyhania (POF) po ukončení chemoterapie či rádioterapie. Dôležitými ukazovateľmi ovariálnej rezervy, ktoré napomáhajú výberu vhodnej metódy zachovania fertility, sú hladina anti-Müllerovho hormónu (AMH) a antral follicle count (AFC).

Napriek tomu že sú tieto postupy dostupné v špecializovaných CAR, aktuálne ich využíva len približne 10 % onkologických pacientok, čo je alarmujúco nízke číslo. Toto poukazuje na potrebu systematického zlepšenia informovanosti, lepšej koordinácie medzi onkológmi a špecialistami reprodukčnej medicíny, ale aj zabezpečenia finančnej dostupnosti týchto výkonov, či už cez zdravotné poisťovne alebo špeciálne fondy na podporu onkofertility.

Program Medical Freezing na Slovensku združuje viac než 15 centier asistovanej reprodukcie. Tento program predstavuje konkrétnu a praktickú možnosť pre ženy, ktoré čelia onkologickej diagnóze, no zároveň si želajú zachovať šancu na budúce materstvo. Medical Freezing významne rozširuje dostupnosť a reálnu využiteľnosť metód zachovania fertility, čím napĺňa nielen medicínsky, ale aj ľudský a sociálny aspekt liečby.

Zachovanie fertility by nemalo byť vnímané len ako doplnkový výkon, ale ako integrálna súčasť celostného liečebného plánu mladých žien s rakovinou, a ako plán, ktorý im umožní naplniť svoje plány týkajúce sa materstva.

5. Liečba zhubného nádoru prsníka počas tehotenstva

Pri porovnaní s celkovo vysokou incidenciou ochorenia, pri dominancii vyšších vekových skupín, je takzvaný gestačný ZN prsníka zriedkavým javom. Vo vekovej skupine 25 až 29-ročných však najmenej 20% prípadov rakoviny prsníka súvisí s tehotenstvom. Túto koincidenciu opísal Lambe a Ekbom už v roku 1995, pričom sa potvrdila stúpajúca tendencia, najmä v krajinách s vyspelou ekonomikou, kde častejšie dochádza k odkladaniu prvého tehotenstva (Andersson et al., 2009). Medián veku pacientok v čase diagnózy je 35 rokov (Simionescu et al., 2020).

Až v 60% prípadov pacientok s gestačným ZN prsníka sa diagnóza stanoví oneskorene (Al-Amri 2015). Symptómy ochorenia môžu byť zamieňané s fyziologickými zmenami, ktoré sa vyskytujú počas tehotenstva a laktácie. Neistota v interpretácii symptómov častejšie vedie k odloženiu invazívnych diagnostických postupov, objednávaniu pacientok na kontrolné vyšetrenia, prípadne konzultačné vyšetrenia u špecialistov. Viac ako polovica pacientok s nádorom diagnostikovaným do jedného roka po pôrode uvádza, že symptómy mala už počas gravidity. V porovnaní s karcinómom u netehotných a nedojčiacich žien sa častejšie pozoruje postihnutie regionálnych lymfatických uzlín (Ulery et al., 2009; Amant et al., 2012). Postihnutie uzlín pritom predstavuje najdôležitejší prognostický ukazovateľ ďalšieho prežívania pacientok.

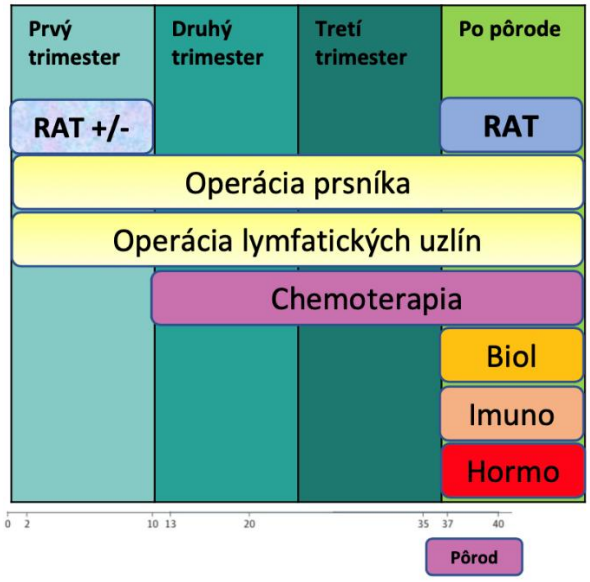
V rámci iniciálnej diagnostiky, ktorá má byť manažovaná onkologickým centrom sa vzhľadom na častejší výskyt patologických variantov zárodočných génov BRCA odporúča vždy aj individuálna konzultácia s lekárskym genetikom.

Liečba ZN počas tehotenstva vyžaduje prístup, ktorý berie do úvahy starostlivosť o matku aj o plod. Dôležité je starostlivo naplánovať diagnostické a liečebné postupy s ohľadom na vývojové fázy plodu a fyziologické zmeny, ktoré tehotenstvo spôsobuje (Sorouri et al., 2023). Starostlivosť o pacientku je nevyhnutne medziodborová. Nevyhnutnosťou je, aby pacientku liečil skúsený multidisciplinárny tím onkologického centra so skúsenosťami s liečbou

v tehotenstve, aby sa zabezpečilo, že liečba bude prebiehať v súlade s princípmi medicíny založenej na dôkazoch. Multidisciplinárny tím rozhodujúci o liečebnom postupe by mal, okrem klinického onkológa, chirurga, rádiačného onkológa, rádiológa a patológa, zahŕňať aj psychológa, gynekológa-pôrodníka a neonatológa, za účelom lepšieho vyhodnotenia potenciálnych prínosov a rizík pre matku a plod (Peccatori et al., 2013; Loibl et al., 2023). Informácie o diagnostickom procese, liečbe, a možných dopadoch na pacientku a plod, sa s pacientkou musia komunikovať transparentne, v súlade so zisteniami medicíny založenej na dôkazoch, a s rešpektom k osobnému rozhodnutiu pacientky. Základné princípy liečby, ako chirurgický zákrok na prsníku, operácia lymfatických uzlín či chemoterapia, by mali byť čo najviac v súlade s liečbou netehotnej pacientky.

Liečba je možná vo všetkých trimestroch tehotenstva. Po stanovení diagnózy je dôležité neodkladať liečbu. Ak je pacientka tesne pred termínom pôrodu, je rozumné pristúpiť k pôrodu pred liečbou. Ak je však termín vzdialený, musí sa začať s liečbou bez ďalšieho omeškania. Neexistujú žiadne dôkazy, že by prerušenie tehotenstva v prvom alebo druhom trimestri ovplyvnilo prognózu pacientky.

Obrázok 2: Prehľad liečebných postupov u tehotných pacientok so ZN prsníka v závislosti od trimestra tehotenstva a obdobia po pôrode.



Chirurgická liečba

Chirurgická liečba je v tehotenstve dominantnou liečebnou možnosťou, bezpečnou vo všetkých troch trimestroch. Na základe veľkých populačných štúdií sa nezistilo vyššie riziko spontánneho potratu spojeného s operáciou prsníka vrátane prvého trimestra (Amant et al., 2010). Rozsah chirurgickej liečby je daný veľkosťou tumoru, prsníka, fázou tehotenstva a následnou plánovanou liečbou.

Vzhľadom na limity ďalšej lokálnej liečby za účelom rizika lokálneho relapsu ochorenia je štandardným výkonom v 1. trimestri mastektómia. V kontexte obmedzených liečebných možností v skorom štádiu tehotenstva sa môže zvážiť krátkodobý odklad operácie s perspektívou prsník-zachovávajúceho výkonu, avšak jedine v prípade malých nádorov v skorom štádiu, bez postihnutia LU a s priaznivým biologickým fenotypom.

Vo vyšších štádiách tehotenstva sú možné výkony umožňujúce zachovanie prsníka (Yu et al., 2017). Rádioterapiu sa odporúča posunúť do obdobia po pôrode. Rekonštrukčné operácie prsníka v tehotenstve sú predmetom diskusií, vo všeobecnosti je však rozumné ich realizovať po ukončení liečby. V prípade indikácie chirurgického zákroku po 25. týždni tehotnosti (t. t.) sa počas operácie odporúča okamžitá dostupnosť pôrodného tímu pre možnosť pôrodu životaschopného plodu (Loibl et al., 2023). Metóda biopsie sentinelových lymfatických uzlín s využitím rádiofarmaka sa považuje za overený a bezpečný postup, v súlade s aktuálnymi odporúčaniami chirurgického manažmentu karcinómu prsníka u pacientok počas tehotenstva (Veronesi et al., 2003; Loibl et al., 2023).

Rádioterapia

Rádioterapia je v tehotenstve všeobecne kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika malformácií plodu a s tým spojeným oneskorením neurokognitívneho vývoja (pri dávke nad 100-200mGy) (Kal et al., 2005; Stovall et al., 1995). V súčasnosti sa pracuje na vývoji v oblasti plánovania rádioterapie a tieniacich techník, ktoré umožnia zníženie rizika pre plod, zatiaľ sa však nedajú považovať za štandard liečby. V prípade prsník-zachovávajúcich chirurgických výkonov sa rádioterapia odkladá do obdobia po pôrode. Štúdie nedokázali žiadnu zmenu v prežívaní, ak sa rádioterapia začne do 6 týždňov od operácie, alebo v prípade jej potreby, po skončení adjuvantnej chemoterapie. Rádioterapia oddialená viac ako 6 mesiacov môže zvyšovať riziko lokálneho relapsu (Loibl et al., 2023; Peccatori et al., 2013).

Pri preferencii BCS pred mastektómiou, mimo časového rámca s možnosťou bezpečného odkladu rádioterapie, treba pri prípadnom posune chirurgického riešenia zvážiť potenciálne riziko lokálnej progresie, resp. metastatického postihnutia axilárnych uzlín, ktoré denne stúpa o 0,028-0,057 % podľa agresivity nádoru (Nettleton et al., 1996).

Systémová liečba

Indikácie systémovej liečby sú rovnaké ako v prípade netehotných pacientok (Loibl et al., 2023). Chemoterapia je v prvom trimestri gravidity kontraindikovaná kvôli riziku teratogenity počas organogenézy. Významne zvyšuje riziko spontánneho potratu a riziko malformácií plodu (Loibl et al., 2012). Po prvom trimestri sa podanie chemoterapie považuje za bezpečné. Riziko malformácií plodu predstavuje približne 1,3 % a je rovnaké ako u pacientok neliečených chemoterapiou (Molckovsky et al., 2008; Cardonick et al., 2010; Loibl et al., 2012). Väčšina cytostatík vrátane antracyklínov, taxánov a vinorelbínu, je bezpečných na použitie počas druhého a tretieho trimestra.

Hormonálna liečba podľa bežných indikácií v prípade skorého a metastatického karcinómu prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov sa v tehotenstve neodporúča. Hormonálne prípravky vrátane tamoxifénu a aromatázových inhibítorov (anastrozolu, letrozolu a exemestánu) vykazujú nežiadúce účinky na plod a ich podanie je nutné odsunúť na obdobie po pôrode (Mir et al., 2008; Peccatori et al., 2013).

Čo sa týka biologickej liečby, najmä HER2 pozitívnych karcinómov, podanie trastuzumabu, pertuzumabu, ado-trastuzumab emtansínu (T-DM1) a lapatinibu sa počas tehotenstva nepovažuje za bezpečné (Sekar & Stone, 2007; Peccatori et al., 2013; Loibl et al., 2023). Hlásené boli prípady oligo-anhydramnionu a renálneho zlyhania plodu (Loibl et al., 2012a). Zatiaľ sa nepotvrdila ani bezpečnosť podávania everolimu a inhibítorov cyklín-dependentných kináz 4/6. Imunoterapia, ktorá býva indikovaná u triple negatívnych karcinómov, sa odporúča posunúť po ukončení tehotenstva.

Podporná a symptomatická liečba

Dôležitý je aj výber liekov používaných v podpornej a symptomatickej liečbe, alebo ako súčasť premedikácie pri podaní chemoterapie. Počas tehotenstva sa pozorujú miernejšie vedľajšie účinky liečby v porovnaní s netehotnými pacientkami, najmä z pohľadu nevoľnosti a vracania, ale aj hematologických vedľajších účinkov (Loibl et al., 2012a). Profylaktickú liečbu je vhodné obmedziť na minimum podľa indikácií a preferovať preparáty so známymi a priaznivými výsledkami u tehotných pacientok.

Gynekologická a pediatrická starostlivosť

Ako najčastejšie fetálne riziká po expozícii chemoterapiou in utero sa popisujú vnútromaternicové obmedzenie rastu, predčasný pôrod, nízka pôrodná hmotnosť a prechodná leukopénia (Lenhard et al., 2008). Kontrolovanie rastu sa odporúča v 4-týždňových intervaloch, vrátane podrobného anatomického hodnotenia, najmä v prípade, že bol plod (aj nedopatrením) vystavený podaniu chemoterapie v prvom trimestri. V prípade zistenia spomaleného rastu sa odporúča skrátiť interval medzi rastovými skenmi a doplniť vyšetrenie s predpôrodným hodnotením prosperovania plodu.

Na rozdiel od melanómu, hematologických malignít a karcinómu pľúc, sa pri karcinóme prsníka nepotvrdil prenos metastatického ochorenia prsníka na plod. Existujú prípady potvrdenia metastáz v placente, preto sa odporúča, aby bola placenta po pôrode odoslaná na histologické vyšetrenie (Lenhard et al., 2008). Podľa možností sa ukončenie tehotnosti plánuje až v termíne pôrodu, alebo čo najbližšie k nemu. Keďže sa zdá, že novorodenecká morbidita súvisí najmä s predčasnosťou, pôrod by sa nemal vyvolávať skôr ako v 37. t.t. (Amant et al., 2010; Loibl et al., 2023). Skoršie vyvolanie pôrodu je indikované iba v prípade, že je matke nutné poskytnúť typ liečby, ktorý je v tehotenstve kontraindikovaný. V prípade potreby predčasného pôrodu sa toto plánuje optimálne po 34 t.t., resp. po 32. t.t po adekvátnej kortikoidovej príprave plodu (Loibl et al., 2023).

Po dlhodobom sledovaní detí, ktoré boli in utero vystavené vplyvu protinádorovej chemoterapie, nie sú pozorované neskoré nežiaduce účinky vrátane neurologických alebo psychologických abnormalít a nepozorovalo sa ani zvýšenie incidencie onkologických ochorení (Avilés & Neri, 2001). U inak zdravých detí preto nie sú potrebné špeciálne popôrodné vyšetrenia, ani nie je dlhodobo potrebné žiadne špeciálne sledovanie. Dojčenie z postihnutého prsníka po chirurgickej liečbe nie je striktne kontraindikované (Jones, 2006). Častejšie sa však pozoruje zníženie objemu mlieka a zvýšené jazvenie tkaniva, ktoré následne obmedzuje schopnosť dojčenia. Rovnako sa pozoruje znížená tvorba mlieka v prsníku po rádioterapii (Peccatori et al., 2020). V prípade plánovanej operácie pozastavenie dojčenia redukuje prekrvenie prsníkov, čo môže byť prínosom pre chirurgickú liečbu. Redukuje sa tiež riziko infekcie a galaktokély v mieste biopsie a chirurgického zákroku. Naopak, dojčenie je kontraindikované počas liečby chemoterapiou a rádioterapiou .

6. Metodológia

Táto analýza bola realizovaná na základe údajov zo zdravotníckych databáz Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), pričom cieľom bolo preskúmať výskyt ZN prsníka (MKCH-10: C50.x) v súvislosti s pôrodmi v ženskej populácii Slovenskej republiky v období rokov 2014 až 2022.

Z databáz NCZI boli extrahované údaje o všetkých ženách, ktorým bola v období od 1.1.2014 do 31.12.2022 diagnostikovaná aspoň jedna z nasledujúcich reprodukčných udalostí:

1. **Pôrod:** ženy s minimálne jednou evidovanou diagnózou pôrodu. Identifikácia týchto záznamov prebiehala na základe kódov **MKCH-10 Z38, Z37 a Z39**, ktoré pokrývajú samotný pôrod, jeho výsledok a postnatálnu starostlivosť. Zároveň boli zahrnuté aj diagnózy zaradené do **interných skupín NCZI s označením 136 a 137**, ktoré agregujú ďalšie stavy súvisiace s pôrodom.
2. **Potrat:** ženy, ktorým bola pridelená diagnóza potratu, vrátane:

a) spontánneho potratu (O03.x),
b) lekársky indikovaného potratu (O04.x),
c) iných foriem potratu (O05.x).

Zo skupiny žien po pôrode boli následne vybrané iba tie, ktorým bola počas sledovaného obdobia zároveň stanovená diagnóza ZN prsníka (C50.x). Rovnako aj zo skupiny žien po potrate boli ďalej analyzované iba tie, ktoré v rovnakom období obdržali aj diagnózu C50.x. V prípade žien, ktoré prekonali potrat **až po predchádzajúcom pôrode**, bola vytvorená samostatná podskupina na účely cielenej analýzy.

Pre každú zaradenú pacientku boli zo zdrojových údajov extrahované nasledovné premenné:

- dátum pôrodu,
- dátum stanovenia diagnózy ZN prsníka (C50.x),
- dátum potratu (ak relevantné),
- dátum narodenia (ak bol dostupný),
- vek ženy v čase pôrodu,
- vek ženy v čase diagnózy C50.x.

Na účely analýzy časovej súvislosti medzi pôrodom a výskytom onkologickej diagnózy bol vypočítaný časový odstup medzi dátumom pôrodu a dátumom stanovenia diagnózy C50.x, a to vo forme počtu dní. Tento interval bol následne kategorizovaný do piatich časových skupín:

- do 1 roka po pôrode,
- do 2 rokov po pôrode,
- do 3 rokov po pôrode,
- do 4 rokov po pôrode,
- 5 a viac rokov po pôrode.

Kategorizácia časového odstupu umožnila preskúmanie distribúcie výskytu diagnóz ZN prsníka v závislosti od času uplynulého od pôrodu.

7. Výsledky: Dáta o pacientkach zo SR

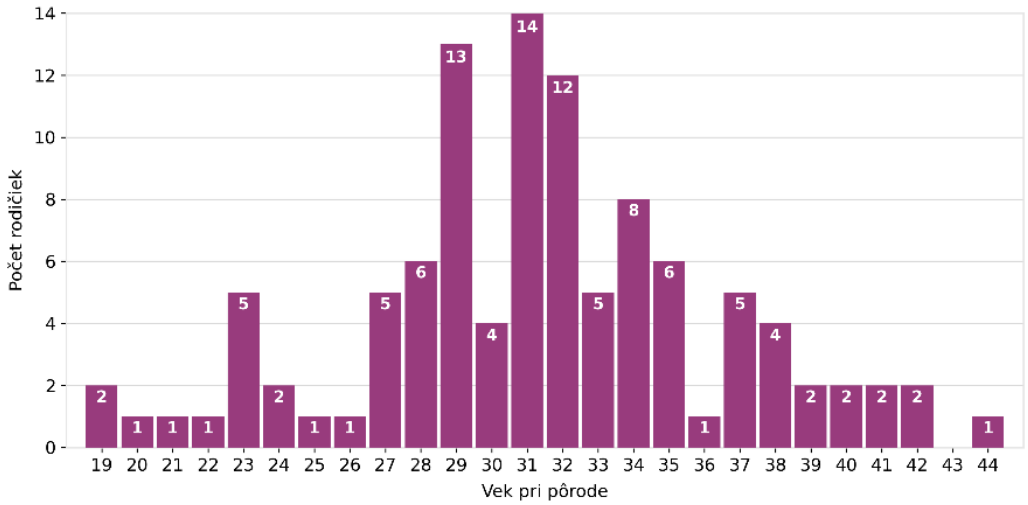
V období od 1.1. 2014 do 31.12.2022 bolo na Slovensku identifikovaných **777 žien**, ktoré počas tohto obdobia **porodili a zároveň im bol diagnostikovaný ZN prsníka (C50.x)**. Z tejto skupiny **116 žien porodilo až po stanovení diagnózy**.

7.1. Novodiagnostikované prípady zhubných nádorov prsníka

Pre 116 žien, ktoré porodili po diagnóze, bol analyzovaný vek v čase stanovenia diagnózy ZN prsníka.

- **Minimálny vek**: 19,47 rokov
- **Maximálny vek**: 44,30 rokov
- **Medián**: 32,24 rokov
- **Priemer**: 32,19 rokov

Graf 1: Veková distribúcia času stanovenia diagnózy C50.

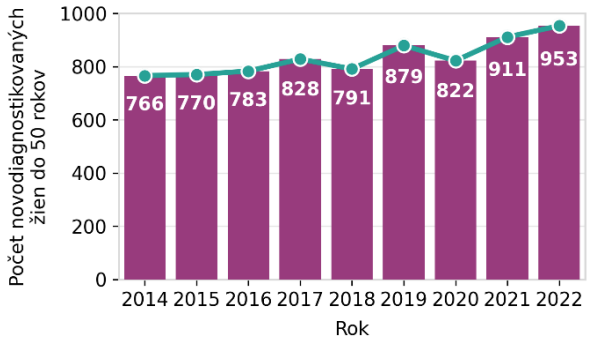


Najvyšší počet pacientiek bol vo vekovom rozpätí **29 až 33 rokov (48 žien).** Výraznejší pokles výskytu možno pozorovať u žien mladších ako 24 rokov (10 žien) a starších ako 38 rokov (8 žien), kde je výskyt diagnózy v tejto vzorke nižší.

7.2. Vývoj počtu nových prípadov zhubných nádorov prsníka u pacientiek do 50 rokov

Počet nových prípadov v tejto vekovej kategórii sa medzi rokmi 2014 a 2022 pohyboval medzi približne **760 až 950 prípadmi ročne**.

Graf 2: Incidencia novodiagnostikovaných pacientiek do 50 rokov.



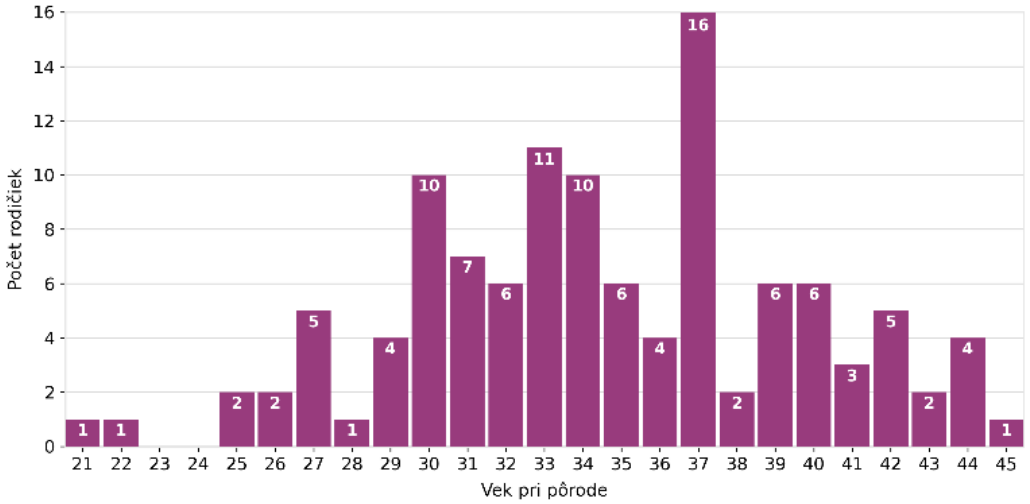
Najnižší počet bol zaznamenaný v roku **2014 (766 pacientiek)**. V roku 2020 nastal mierny pokles v porovnaní s rokom 2019, čo môže súvisieť s pandémiou COVID-19 a obmedzeným prístupom k diagnostickým vyšetreniam. Naopak, najvyšší počet nových prípadov bol zaznamenaný v roku **2022 (953 pacientiek)**, čo poukazuje na potenciálny nárast skutočnej incidencie ochorenia. Medzi rokmi 2014 a 2022 ide o **24,4-percentný nárast** počtu prípadov. Celkovo pozorujeme mierne stúpajúci trend výskytu v posledných rokoch sledovaného obdobia.

7.3. Pôrod po diagnóze zhubného nádoru prsníka

Priemerný vek žien v čase pôrodu (v skupine 116 žien) bol vyšší než pri diagnóze:

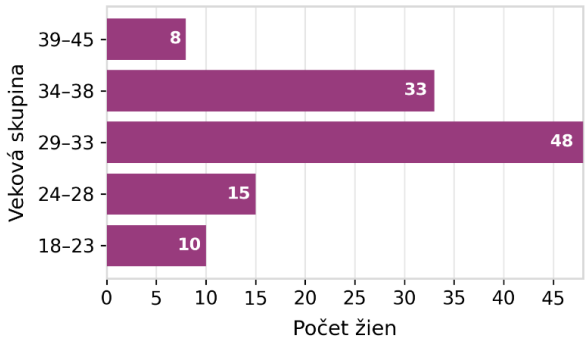
- **Minimálny vek**: 20,82 rokov
- **Maximálny vek**: 44,30 rokov
- **Medián**: 33,65 rokov
- **Priemer**: 34,05 rokov

Graf 3: Distribúcia veku pacientiek so zhubným nádorom prsníka pri pôrode.



Podobne ako pri veku v čase stanovení diagnózy, najvyšší počet pacientiek bol vo vekovom rozpätí **29 až 33 rokov (44 pôrodov),** čo naznačuje, že mnohé ženy sa rozhodli pre materstvo relatívne krátko po liečbe. Nižší výskyt pôrodov bol zaznamenaný u žien vo vekovej skupine 19-23 rokov (2 pôrody) a 39-45 rokov (20 pôrodov).

Graf 4: Počet žien, ktoré porodili po diagnóze ZN prsníka podľa vekovej skupiny.



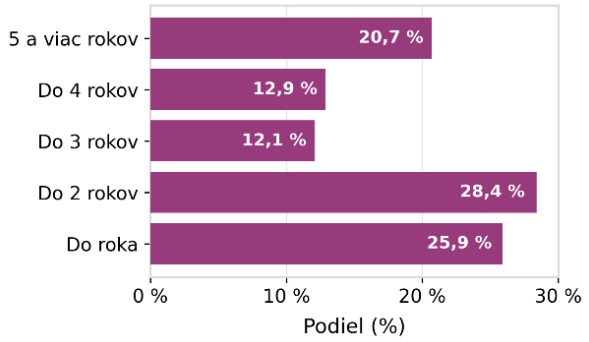
Poznámka: Súčet v tabuľke nedosahuje celkový počet 116, keďže niektoré ženy nemali v databáze zaznamenaný dátum narodenia.

7.4. Časový odstup medzi diagnózou a pôrodom

Medzi ženami, ktoré porodili po stanovení diagnózy ZN (C50), sa analyzoval aj časový interval medzi diagnózou a následným pôrodom:

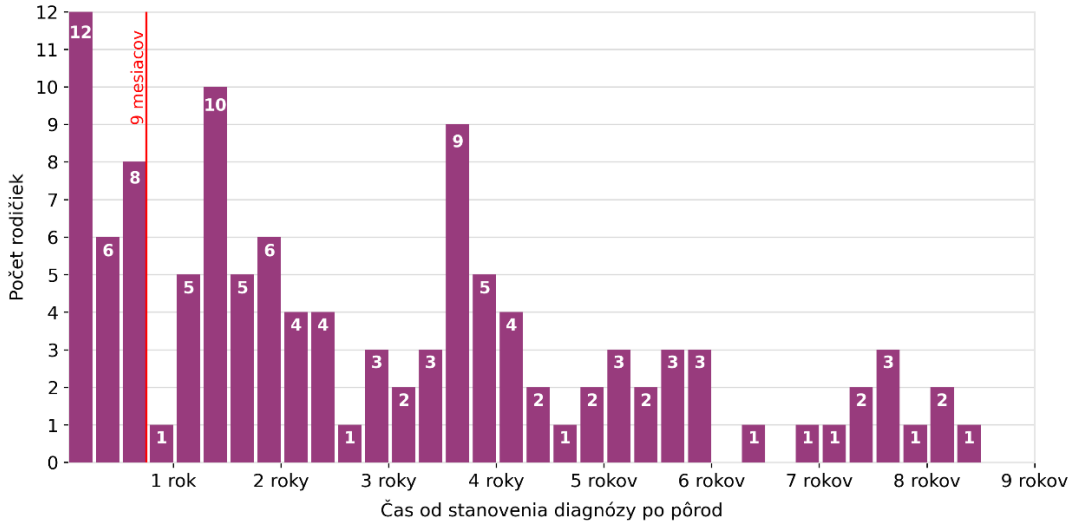
- **Minimálny odstup**: 0,01 roka (4 dni)
- **Maximálny odstup**: 8,45 roka (3090 dní)
- **Medián**: 2,22 roka
- **Priemer**: 2,80 roka (1050 dní)

Graf 5: Čas medzi stanovením diagnózy C50 a pôrodom.



Najväčšia skupina žien porodila až po viac ako troch rokoch od stanovenia diagnózy C50, čo predstavuje približne 42% z celého počtu pôrodov. Toto môže naznačovať, že väčšina žien sa rozhodla pre tehotenstvo až po dlhšej dobe od liečby. 54 žien porodilo do dvoch rokov od stanovenia diagnózy, čo predstavuje 46% z celkového počtu 116 žien. Tu môže ísť o prípady, kde bola diagnóza stanovená počas alebo krátko po tehotenstve. Menší počet pôrodov bol zaznamenaný v intervale 2 až 3 roky po diagnóze (13 žien; cca 11%).

Graf 6: Distribúcia času od stanovenia diagnózy C50 po pôrod.



Poznámka: Jeden stĺpec reprezentuje 3 mesiace.

Tieto výsledky ukazujú, že načasovanie pôrodu po diagnóze C50 je veľmi individuálne a odráža široké spektrum rozhodnutí o materstve, ktoré pravdepodobne **ovplyvňujú faktory ako priebeh ochorenia, úspešnosť liečby, odporúčania lekárov a osobné preferencie pacientok**. Viac než polovica žien porodila do dvoch rokov od diagnózy, čo môže súvisieť s tým, že niektoré z nich boli tehotné už v čase stanovenia diagnózy alebo krátko pred ňou. Naopak, významná skupina žien sa rozhodla pre rodičovstvo až po dlhšom časovom období, čo môže odzrkadľovať odporúčania onkológov alebo potrebu dokončiť liečbu pred plánovaním tehotenstva.

8. Odporúčania a záver

Cieľom tejto analýzy bolo poukázať na fakt, že fenomén tehotenstva počas liečby ZN prsníka sa objavuje aj medzi populáciou žien na Slovensku. Výsledky prezentované vyššie zdôrazňujú, že u časti žien aj po stanovení diagnózy C50 dochádza v nasledujúcich rokoch ku tehotenstvu, čo poukazuje na potrebu systematickej a cielenej podpory v oblasti onkofertility. Táto podpora by nemala byť obmedzená len na hlavnú fázu liečby, ale mala by zahŕňať aj dlhšie obdobie po ukončení liečby.

V kontexte širších demografických trendov je dôležité podčiarknuť, že vek pri diagnóze ZN prsníka v populácii žien pod 50 rokov má tendenciu klesať, zatiaľ čo vek prvorodičiek dlhodobo stúpa. Tento vývoj môže viesť k tomu, že čoraz viac žien sa bude nachádzať v situácii, keď diagnóza rakoviny zasiahne do ich reprodukčných plánov. Tehotenstvo a pôrod po, avšak aj počas diagnózy ZN prsníka, sa tak môže v budúcnosti objavovať čoraz častejšie, a stane sa relevantnou súčasťou onkologickej starostlivosti.

Aj napriek obavám, ktoré sa v minulosti spájali s následným tehotenstvom po prekonaní ZN prsníka, najnovšie vedecké poznatky vrátane tých zo zahraničných populačných štúdií a meta-analýz dokazujú, že gravidita po liečbe nemá negatívny vplyv na prognózu pacientok – naopak sa v niektorých prípadoch spája s lepším prežívaním. Tieto dôkazy a novodefinované medzinárodné odporúčania v oblasti onkofertility podčiarkujú dôležitosť aktívneho poskytovania reprodukčného poradenstva všetkých ženám s diagnózou potenciálne vyliečiteľného ZN prsníka diagnostikované v reprodukčnom veku.

Zabezpečenie informovanosti pacientok so ZN prsníka o možnostiach zachovania plodnosti predstavuje kľúčový aspekt modernej onkologickej starostlivosti. Konzultáciu je potrebné zaradiť na samotný začiatok starostlivosti po zistení diagnózy ZN prsníka v čase plánovania protinádorovej liečby. Prístup k aktuálnym a presným informáciám zohráva dôležitú úlohu pri rozhodovaní sa o ďalších krokoch v liečbe, ktoré môžu zásadne ovplyvniť ich kvalitu života po prekonaní ochorenia. Včasná medziodborová konzultácia a odoslanie pacientky do centra asistovanej reprodukcie by mali byť neoddeliteľnou súčasťou diagnosticko-

terapeutického procesu u každej pacientky, ktorá vyjadrí možnosť ďalších reprodukčných plánov.

Liečba ZN prsníka počas tehotenstva predstavuje vysokošpecializovanú starostlivosť, ktorú by mali poskytovať len onkologické centrá s preukázanou skúsenosťou a možnosťami komplexnej medziodborovej spolupráce. Pacientkam diagnostikovaným vo včasnom štádiu tehotenstva býva v primárnej starostlivosti často navrhnuté ukončenie tehotenstva, napriek tomu, že liečba v tehotenstve je možná a ukončenie tehotenstva nemá vplyv na prognózu pacientky. Malo by sa preto zabezpečiť zvýšenie kontroly zdravotnej starostlivosti u tehotných pacientok s diagnostikovaným nádorovým ochorením tak, aby im bola bez omeškania poskytnutá konzultácia v špecializovanom onkologickom centre.

Z pohľadu klinickej praxe a zdravotnej politiky je nevyhnutné usilovať sa o systematickú zmenu v prístupe k tejto problematike. Kľúčom k úspechu je aktívna a multidisciplinárna spolupráca medzi onkológmi, chirurgickými špecialistami a centrami asistovanej reprodukcie. Dôležité je tiež vytvorenie odborného konsenzu o postupe manažmentu liečby a zabezpečenie finančnej dostupnosti zachovania plodnosti formou úhrady zdravotnými poisťovňami. Snahou by mala byť nielen liečba samotného ochorenia, ale zároveň vnímanie pacientky ako mladého človeka s perspektívou na plnohodnotný život.

Referencie

Al-Amri A. Clinical presentation and causes of the delayed diagnosis of breast cancer in patients with pregnancy associated breast cancer. Journal of Family and Community Medicine. 2015;22(2):96.

Amant F, Deckers S, van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. European Journal of Cancer. 2010 Dec;46(18):3158–68.

Amant F, Loibl S, Neven P, van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. The Lancet. 2012 Feb;379(9815):570–9.

Amant, F., Berveiller, P., Boere, I. A., Cardonick, E., Fruscio, R., Fumagalli, M., Halaska, M. J., Hasenburg, A., Johansson, A. L. V., Lambertini, M., Lok, C. a. R., Maggen, C., Morice, P., Peccatori, F., Poortmans, P., Van Calsteren, K., Vandenbroucke, T., van Gerwen, M., van den Heuvel-Eibrink, M., … Zapardiel, I. (2019). Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines based on a third international consensus meeting. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *30*(10), 1601–1612.

Andersson TM-L, Johansson AL v., Hsieh C-C, Cnattingius S, Lambe M. Increasing Incidence of Pregnancy-Associated Breast Cancer in Sweden. Obstetrics & Gynecology. 2009 Sep;114(3):568–72.

Avilés A, Neri N. Hematological Malignancies and Pregnancy: A Final Report of 84 Children Who Received Chemotherapy In Utero. Clinical Lymphoma. 2001 Dec;2(3):173–7.

Azim, H. A., Santoro, L., Pavlidis, N., Gelber, S., Kroman, N., Azim, H., & Peccatori, F. A. (2011). Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *47*(1), 74–83.

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. Journal of Clinical Oncology. 2008 Jun 1;26(16):2630–5.

Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? REPRODUCTION. 2012 Aug;144(2):153–63.

Berta, I., Rybanská, V., Ondrušová, M., Suchanský, M., Mriňáková, B., & Bárdyová, Z. (2024). *Zhubné nádory prsníka na Slovensku—Epidemiologická analýza a odporúčania pre systémové opatrenia* (p. 55).

Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Camp M, Chikarmane S. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2021.

Bonnier P. Clinical and Biologic Prognostic Factors in Breast Cancer Diagnosed During Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. Obstetrics & Gynecology. 1995 Jan;85(1):11–7.

Borgers, J. S. W., Heimovaara, J. H., Cardonick, E., Dierickx, D., Lambertini, M., Haanen, J. B. A. G., & Amant, F. (2021). Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. *The Lancet Oncology*, *22*(12), e550–e561.

Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast Cancer During Pregnancy. The Cancer Journal. 2010 Jan;16(1):76–82.

Cardonick, E., Gilmandyar, D., & Somer, R. A. (2012). Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. Obstetrics and Gynecology, 120(6), 1267–1272.

Chelysheva, E., Turkina, A., Polushkina, E., Shmakov, R., Zeifman, A., Aleshin, S., Shokhin, I., Guranda, D., Oksenjuk, O., Mordanov, S., Kazakbaeva, K., & Chilov, G. (2018). Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leukemia & Lymphoma*, *59*(3), 733–738.

Cottreau, C. M., Dashevsky, I., Andrade, S. E., Li, D.-K., Nekhlyudov, L., Raebel, M. A., Ritzwoller, D. P., Partridge, A. H., Pawloski, P. A., & Toh, S. (2019). Pregnancy-Associated Cancer: A U.S. Population-Based Study. *Journal of Women's Health (2002)*, *28*(2), 250–257.

Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):903-909.

European Cancer Information System. (2024). *European Cancer Information System*. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-4$1-SK$4-1,2$3-All$6-0,85$5-2022,2040$7-7$21-0$2-All$CLongtermChart2_4$X0_14-

Ferlay J, Ervik M, et al. Global Cancer Observatory, Cancer Today, IARC, Lyon, France. 2020. https://gco.iarc.fr/today.

Hartman, Z., Galimberti, V., Peccatori, F. A., & Lambertini, M. (2023). Pregnancy after breast cancer in patients with hormone receptor-positive disease: A systematic review and meta-analysis. *The Breast, 72*, 168–176.

Hepner A, et al. Pregnancy: The Oncologist Overview. World journal of oncology (2019) 10(1) 28-34.

Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. BMJ. 2007 Jan 27;334(7586):194.

Jones AL. Management of pregnancy-associated breast cancer. The Breast. 2006 Dec;15:S47–52.

Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328-333.

Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 Apr;101(4):1364–71.

Kroman, N., Jensen, M.-B., Wohlfahrt, J., Ejlertsen, B., & Danish Breast Cancer Cooperative Group. (2008). Pregnancy after treatment of breast cancer—A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, *47*(4), 545–549.

Kumar, R., & De Jesus, O. (2023). Radiation Effects On The Fetus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Lambe M, Ekbom A. Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy? BMJ. 1995 Dec 16;311(7020):1607–8.

Lambertini, M., Peccatori, F. A., & Azim, H. A. (2015). Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treatment Reviews*, *41*(4), 301–309.

Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Oncology. 2021 Oct 10;39(29):3293–305.

Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1664-1678.

Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA*. 2024;331(1):49-59.

Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. Journal of Clinical Oncology. 2006 Jun 20;24(18):2917–31.

Lee MH, Kim YA, Hong JH, Jung S-Y, Lee S, Kong S-Y, et al. Outcomes of Pregnancy after Breast Cancer in Korean Women: A Large Cohort Study. Cancer Res Treat. 2020 Apr;52(2):426–37.

Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2008 Sep;67(3):196–203.

Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. The Lancet Oncology. 2012 Sep;13(9):887–96.

Loibl S, Han SN, Amant F. Being Pregnant and Diagnosed with Breast Cancer. Breast Care. 2012a;7(3):204–9.

Loibl S, Azim HA Jr, Bachelot T, et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol*. 2023;34(10):849-866.

Luu, T. M., Rehman Mian, M. O., & Nuyt, A. M. (2017). Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clinics in Perinatology*, *44*(2), 305–314.

Maggen, C., Wolters, V. E. R. A., Van Calsteren, K., Cardonick, E., Laenen, A., Heimovaara, J. H., Mhallem Gziri, M., Fruscio, R., Duvekot, J. J., Painter, R. C., Masturzo, B., Shmakov, R. G. Halaska, M., Berveiller, P., Verheecke, M., de Haan, J., Gordijn, S. J., Amant, F., & International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). (2022). Impact of chemotherapy during pregnancy on fetal growth. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 35(26), 10314–10323.

Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. 2015, J Hum Reprod Sci. 8(1):3–13.

Manuck, T. A., Rice, M. M., Bailit, J. L., Grobman, W. A., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Thorp, J. M., Caritis, S. N., Prasad, M., Tita, A. T. N., Saade, G. R., Sorokin, Y., Rouse, D. J., Blackwell, S. C., Tolosa, J. E., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. (2016). Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: A contemporary cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *215*(1), 103.e1-103.e14.

Mayr, N. A., Wen, B. C., & Saw, C. B. (1998). Radiation therapy during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *25*(2), 301–321.

Michalet, M., Dejean, C., Schick, U., Durdux, C., Fourquet, A., & Kirova, Y. (2022). Radiotherapy and pregnancy. *Cancer/Radiothérapie*, *26*(1), 417–423.

Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer J-M, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. Annals of Oncology. 2008 Apr;19(4):607–13.

Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Breast Cancer Research and Treatment. 2008 Apr 26;108(3):333–8.

Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer. 2003 Sep 15;98(6):1131–40.

Navrozoglou, I., Vrekoussis, T., Kontostolis, E., Dousias, V., Zervoudis, S., Stathopoulos, E. N., Zoras, O., & Paraskevaidis, E. (2008). Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *European Journal of Surgical Oncology*, *34*(8), 837–843.

Nettleton J. Breast Cancer During Pregnancy: Quantifying the Risk of Treatment Delay. Obstetrics & Gynecology. 1996 Mar;87(3):414–8.

Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation With Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation. Journal of Clinical Oncology. 2005 Jul 1;23(19):4347–53.

Ondrušová M, Mriňákova B, Suchanský M. Deskriptívna epidemiológia zhubných nádorov prsníka v SR. Onkológia. 16(6) 2021, p. 411-414. - ISSN 1336-8176. 2021;

OZ Amazonky. (n.d.). *Rakovina a gravidita*. OZ Amazonky. Retrieved May 15, 2025, from https://ozamazonky.sk/mam-rakovinu/rakovina-a-gravidita/

Ozcan MC, Snegovskikh V, Adamson GD. Oocyte and embryo cryopreservation before gonadotoxic treatments: Principles of safe ovarian stimulation, a systematic review. Women's Health. 2022.

Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013 Oct;24:vi160–70.

Peccatori, F. A., Migliavacca Zucchetti, B., Buonomo, B., Bellettini, G., Codacci-Pisanelli, G., & Notarangelo, M. (2020). Lactation during and after Breast Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1252*, 159–163.

Peccatori FA, Migliavacca Zucchetti B, Buonomo B, Bellettini G, Codacci-Pisanelli G, Notarangelo M. Lactation during and after Breast Cancer. In 2020. p. 159–63.

Pistilli, B., Bellettini, G., Giovannetti, E., Codacci-Pisanelli, G., Azim, H. A., Benedetti, G., Sarno, M. A., & Peccatori, F. A. (2013). Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: How should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treatment Reviews*, *39*(3), 207–211.

Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. Cancers (Basel). 2020 Dec 3;12(12):3616.

Sekar R, Stone PR. Trastuzumab Use for Metastatic Breast Cancer in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2007 Aug;110(2):507–10.

Simionescu AA, Horobeț A, Belaşcu L, Median DM. Real-World Data Analysis of Pregnancy-Associated Breast Cancer at a Tertiary-Level Hospital in Romania. Medicina (B Aires). 2020 Oct 6;56(10):522.

Sorouri, K., Loren, A. W., Amant, F., & Partridge, A. H. (2023). Patient-Centered Care in the Management of Cancer During Pregnancy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, *43*, e100037.

Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys*. 1995;22(1):63-82.

Ugai, T., Sasamoto, N., Lee, H.-Y., Ando, M., Song, M., Tamimi, R. M., Kawachi, I., Campbell, P. T., Giovannucci, E. L., Weiderpass, E., Rebbeck, T. R., & Ogino, S. (2022). Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *19*(10), 656–673.

van Gerwen, M., Maggen, C., Cardonick, E., Verwaaijen, E. J., van den Heuvel-Eibrink, M., Shmakov, R. G., Boere, I., Gziri, M. M., Ottevanger, P. B., Lok, C. A. R., Halaska, M., Shao, L. T., Struys, I., van Dijk-Lokkart, E. M., Van Calsteren, K., Fruscio, R., Zola, P., Scarfone, G., Amant, F., & International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. (2021). Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy With Congenital Malformation. *JAMA Network Open*, *4*(6), e2113180.

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer.*N Engl J Med*. 2003;349(6):546-553.

White, T.T. Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women; analysis of 1,413 cases. Surg Gynecol Obstet. 1955 Jun;100(6):661–6.

Wolters, V., Heimovaara, J., Maggen, C., Cardonick, E., Boere, I., Lenaerts, L., & Amant, F. (2021). Management of pregnancy in women with cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, *31*(3), 314–322.

Yu HH, Cheung PS, Leung RC, Leung T, Kwan W. Current management of pregnancy-associated breast cancer. Hong Kong Medical Journal. 2017.

iza
Inštitút
zdravotných
analýz

2025