



Ciąża a rak piersi

GREEN-TOP GUIDELINE, NUMER 12, MARZEC 2011

1. Cel i zakres

Zadaniem niniejszego dokumentu jest przekazanie klinicznych wytycznych lekarzom specjalistom zajmującym się kobietami w wieku rozrodczym z rozpoznaniem obecnie lub w przeszłości rakiem piersi. Prowadzenie ciąży u chorej na raka piersi powinno być wielodyscyplinarne. Wytyczne powinny służyć pomocą położnikom i ginekologom, specjalistom zajmującym się leczeniem niepłodności, onkologom oraz położnym i pielęgniarkom opiekującym się chorymi na raka piersi.

2. Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem występującym u kobiet. Ryzyko zachorowania wynosi 1 na 9 kobiet w Wielkiej Brytanii. Rak piersi jest główną przyczyną umieralności kobiet w wieku 35-54 lat. Piętnaście procent przypadków diagnozowanych jest przed 45 rokiem życia. W Wielkiej Brytanii co roku rak piersi rozpoznawany jest u prawie 5000 kobiet w wieku rozrodczym. W latach 1991-1997 stwierdzono 1,3-2,4 przypadku raka piersi u kobiet na 10 000 żywych urodzeń,^{1,2} jeśli jednak przeanalizujemy

grupę rozpoznaw u kobiet 30-letnich lub młodszych, około 10-20% tych przypadków może być związanych z ciążą lub pojawić się do roku po porodzie.

Przeżywalność kobiet z rakiem piersi stale się poprawia i u pacjentek w wieku poniżej 50 roku życia 5-letnie przeżycie ocenia się na około 80%, wskaźnik przeżywalności może być jednak mniejszy wśród bardzo młodych kobiet.³ Według brytyjskich standardów⁴ ciążarne z nowotworem powinny być prowadzone przez wielodyscyplinarne zespoły, włączając położników do trzonu zespołu.

Mniej niż 10% kobiet, u których rozpoznano raka piersi, zachodzi w ciążę.^{5,6} Rosnąca liczba kobiet pragnie jednak zająć w ciążę po leczeniu. Młodym kobietom z rakiem piersi często towarzyszą niepokoje dotyczące płodności,^{7,9} dlatego potrzebne są dobrze poprowadzone rozmowy na temat płodności, ciąży i laktacji po przebytych raku piersi oraz możliwości przeprowadzenia procedur zachowania płodności.

3. Identyfikacja i ocena dowodów

Ten dokument został napisany zgodnie ze standardami metodologicznymi stosowanymi przez RCOG Green-top Guidelines. Bazy Medline, Pubmed, wszystkie przeglądy EBM (Cochrane CRCT, Cochrane Database of Systematic Reviews, Methodology register, ACP journal club, DARE, HTA, Maternity and Infant Care), EMBASE oraz TRIP zostały przeszukane pod kątem odpowiednich randomizowanych badań kontrolowanych, przeglądów systemowych, metaanaliz, badań kohortowych i omówień przypadków. Przegląd był ograniczony do artykułów publikowanych od 2002 roku do grudnia 2009 oraz pozycji uaktualnianych do poprzednich edycji. Wyszukiwano poniższe terminy: „rak piersi”, „ciąża”, „patologie ciąży”, „rak piersi i płodność”, „mastektomia”, „karmienie piersią”, „laktacja”, „antykoncepcja”, „płodność” i „niepłodność”. Aby znaleźć kluczowe artykuły, przeglądano ich streszczenia, przejrano też brytyjskie National Library for Health oraz National Guidelines Clearing House.

Niniejsze wytyczne w imieniu Guidelines Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotowali:

Ms MC Davies FRCOG, London and Dr AL Jones, UCLH Foundation Trust, Cancer Management, London

i zrecenzowali: Association of Breast Surgery; British Maternal and Fetal Medicine Society; Breast Cancer Care; RCOG Consumers' Forum; Professor JM Dixon, Professor of Surgery and Consultant Surgeon, Western General Hospital, Edinburgh, Scotland; Dr AHD Diyaf MRCOG, Birmingham;

Dr A Francis, Consultant Breast Surgeon, University Hospital Birmingham; Professor AB MacLean FRCOG, London; Professor J Lansac FRCOG, France; Professor P Sauven, Professor of Surgical Oncology, Broomfield Hospital, Chelmsford, UK.

Głównymi recenzentami z ramienia Guidelines Committee byli: Dr K Harding FRCOG, London, Dr NA Siddiqui FRCOG, Glasgow, Scotland.

Za ostateczną wersję odpowiada Guidelines Committee RCOG.

Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Pierwsza wytyczna RCOG na ten temat została opublikowana w 1997 roku, a następnie jako Green Top Guideline w styczniu 2004 roku. Ten dokument jest drugą zaktualizowaną edycją wytycznych z 2004 roku.

W przeciwieństwie do obszernego piśmiennictwa dotyczącego raka piersi, brakuje piśmiennictwa na poziomie 1 dowodów na temat ciąży i raka piersi. Jest tylko kilka dobrze opracowanych badań obserwacyjnych. Rekomendacje kliniczne są więc ograniczone do stopnia C/D, natomiast tam, gdzie to było możliwe, zostały oparte i wyraźnie połączone z dowodami je potwierdzającymi. Tematy o brakujących dowodach są pogrubione i oznaczone jako „zasady dobrej praktyki”.

4. Jakie jest optymalne postępowanie w przypadku ciężarnej z nowotworem piersi rozpoznany w czasie ciąży?

4.1. ROKOWANIE

Ciąża nie pogarsza rokowania u kobiet z rakiem rozpoznany w jej trakcie w porównaniu z kobietami nieciążarnymi dobranymi pod względem wieku i zaawansowania nowotworu¹⁰ (pod warunkiem, że zastosowane jest standardowe leczenie raka piersi). [Poziom dowodów 2-]

Ponieważ jednak rak piersi rozpoznany w czasie ciąży dotyczy młodszych kobiet, u których mogą występować cechy świadczące o większym ryzyku przerzutów, tj. obecność guzów źle zróżnicowanych czy pozbawionych ekspresji receptorów estrogenowych, rokowanie u tych kobiet jest gorsze.^{11,12} [Poziom dowodów 2+/3]

4.2. ROZPOZNIANIE

Ciężarne, u których stwierdzono zmianę w piersi, powinny być skierowane do zespołu specjalistów zajmujących się chorobami piersi i poddane dalszym badaniom obrazowym. [✓]

U ciężarnych lub karmiących piersią rozpoznanie może być trudne. Ciężarne, u których stwierdzono zmianę w piersi, powinny być zbadane przez specjalistów zajmujących się chorobami piersi i poddane dalszym badaniom obrazowym. Pacjentki powinny mieć wyznaczoną pielęgniarkę zajmującą się chorobami piersi. Do oceny niewielkich zmian w piersi jako pierwsze stosowane jest badanie ultrasonograficzne, jeśli jednak nowotwór został potwierdzony, konieczna jest mammografia (z ochroną płodu), aby ocenić stopień zaawansowania choroby oraz drugą pierś. Histologiczna, a nie tylko cytologiczna, ocena tkanek przeprowadzana jest po biopsji pod kontrolą USG. U wielu kobiet zmiany proliferacyjne występujące podczas ciąży powodują, że badanie cytologiczne jest trudne i niejednoznaczne. Obraz histopatologiczny tkanek odpowiada obrazowi uzyskiwanemu u nieciążarnych kobiet w podobnym wieku. O sposobie planowanego leczenia decy-

dują: zróżnicowanie histologiczne, obecność receptorów estrogenowych oraz ekspresja receptora HER2. Ocena obecności przerzutów jest przeprowadzana tylko wtedy, gdy istnieje duże prawdopodobieństwo ich występowania i powinna obejmować badanie rentgenowskie klatki piersiowej oraz ultrasonograficzne wątroby, jeśli to możliwe. Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego z kontrastem – gadoliną – nie jest rekomendowane, może być przeprowadzone wyjątkowo, gdy zachodzi taka potrzeba. Niewiele jest danych dotyczących tej metody obrazowania w czasie ciąży, chociaż nie ma doniesień dotyczących działań niepożądanych gadolinu na płód.¹³ Markery nowotworowe, takie jak CA15-3, CEA i CA125, nie są przydatne we wczesnej postaci raka piersi, a wyniki uzyskiwane w czasie ciąży mogą być mylące. Z tego powodu ich wykonywanie nie jest rekomendowane.

Scyntygrafia kości oraz badanie tomografii komputerowej miednicy nie są zalecane ze względu na działania niepożądane związane z napromieniowaniem płodu. [✓]

U kobiet niebędących w ciąży tomografia komputerowa i scyntygrafia izotopowa kości są preferowanymi metodami stosowanymi do oceny obecności przerzutów. Te metody są nieodpowiednie dla ciężarnych. Preferowane są wówczas badanie rentgenowskie klatki piersiowej oraz ultrasonograficzna ocena wątroby. Aby ocenić zajęcie kości przez nowotwór oraz zminimalizować ekspozycję płodu na promieniowanie, zaleca się stosowanie projekcji równoległych omijających ciężarną macicę i/lub rezonans magnetyczny.

4.3. ROZWAŻENIE ZAKOŃCZENIA CIAŻY

Decyzja dotycząca kontynuacji ciąży powinna opierać się na poważnej dyskusji między kobietą i jej partnerem a wielospecjalistycznym zespołem na temat rokowania dotyczącego wyleczenia nowotworu, sposobu leczenia i przyszłej płodności. [✓]

4.4. LECZENIE W TRAKCIE CIAŻY

Decyzje i zalecenia wielospecjalistycznego zespołu powinny być przekazane położnikom i lekarzom rodzinnym. [✓]

Leczenie chirurgiczne obejmujące miejscowe usunięcie guza może być przeprowadzone w każdym trymestrze ciąży. Decyzję co do zakresu operacji – usunięcia samego guza z zachowaniem piersi czy mastektomii – podejmowane są przez zespół wielospecjalistyczny na podstawie charakterystyki guza i wielkości piersi. Rekonstrukcja piersi powinna być odłożona, aby uniknąć przedłużonego znieczulenia operacyjnego i pozwolić na optymalne wyrównanie wielkości piersi po porodzie. Ocena węzła wartowniczego za pomocą scyntygrafii

radioizotopowej nie prowadzi do istotnego klinicznie napromieniowania macicy,¹⁴ ale stosowanie barwników barwiących węzły na niebiesko nie jest zalecane ze względu na nieznaną ich wpływ na płód. Biopsja węzła wartowniczego jest wskazana u kobiet z ujemnym wynikiem przedoperacyjnego badania ultrasonograficznego dołu pachowego i biopsji igłowej. Jeśli dół pachowy jest zajęty, wskazane jest wykonanie limfadenektomii. **[Poziom dowodów 4]**

Radioterapia jest przeciwwskazana do momentu porodu, chyba że jest to podyktowane ratowaniem życia pacjentki lub koniecznością terapii danego organu (np. kompresja rdzenia kręgowego). Jeśli to konieczne, radioterapia może być rozważana przy prowadzonej ochronie płodu. W zależności od zaawansowania ciąży można rozważyć wcześniejsze elektywne jej ukończenie. Rutynowa radioterapia piersi/klatki piersiowej może być odroczone do czasu porodu.

Systemowa chemioterapia jest przeciwwskazana w pierwszym trymestrze ciąży z powodu dużego ryzyka powstania wad płodu, natomiast bezpieczna jest od drugiego trymestru i powinna być zalecana zgodnie z protokołami leczenia opartymi na ryzyku nawrotu nowotworu i umieralności. Stosowanie antracyklin jest bezpieczne. Niewiele jest danych dotyczących wpływu taksonidów, które powinny być zarezerwowane dla pacjentek narażonych na duże ryzyko (zajęte węzły chłonne) lub z odległymi przerzutami.¹⁵⁻¹⁷ Powinno się stosować standardowe leki przeciwwymiotne, w tym antagonistów serotoniny 5HT3 oraz deksametazon. Nie ma danych dotyczących antagonistów receptora neurokininy, które okazały się bardzo skuteczne w wymiotach indukowanych chemioterapią. Nie ma też dowodów na wzrost liczby poronień w drugim trymestrze, ograniczenia wzrostu płodu, dysfunkcję organów ani innych działań niepożądanych w dłuższej obserwacji po stosowaniu chemioterapii.^{17,18} **[Poziom dowodów 3]**

Kobietom, u których charakterystyka guza ocenianego za pomocą obrazowania i biopsji gruboigłowej wskazuje na potrzebę włączenia chemioterapii, można zaproponować chemioterapię neoadiuwantową przed operacją, aby zmniejszyć guz i ułatwić jego usunięcie. Czasami, w przypadkach o małym ryzyku, w których chemioterapia nie jest zalecana, wskazana może być sama mastektomia. W takiej sytuacji radioterapia powinna być odroczone.

Tamoksyfen i trastuzumab są przeciwwskazane w czasie ciąży i nie powinny być stosowane. [D]

Tamoksyfen może być stosowany po porodzie. Trastuzumab – monoklonalne przeciwciało stosowane przeciwko receptorom HER2/neu – jest przeciwwskazany

w czasie ciąży z powodu zgłaszanych działań niepożądanych u płodu.^{19,20} Brakuje danych na temat celowanych terapii, takich jak antagoniści czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), włączając w to bewacyzumab. Nie ma istotnych powodów onkologicznych, aby w czasie ciąży jako konwencjonalnej chemioterapii nie stosować terapii celowanych z przeciwciałami monoklonalnymi ani drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych, a rezerwować je dla okresu poporodowego. Hemopoetyczny czynnik wzrostu (czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów, GCSF), mogący zmniejszać neutropenię wywołaną chemioterapią, wielokrotnie wykorzystywany był w szerokim zakresie w rozrostowych chorobach układu krwiotwórczego. Jego stosowanie jest zalecane w celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka związanego z neutropenią u matki i płodu.²¹ Stosowanie tych i innych leków powinno być uzgodnione z położnikiem. **[Poziom dowodów 3]**

4.5. OCENA CZASU ROZWIĄZANIA CIAŻY

Termin urodzenia dziecka powinien być ustalony po uzgodnieniu go z ciężarną i wielospecjalistycznym zespołem lekarskim. [✓]

Większość kobiet może doczekać do terminu porodu i rodzić samoistnie lub przez indukcję porodu. Jeśli konieczne jest wcześniejsze zakończenie ciąży, wskazane jest rozważenie podania kortykosteroidów w celu przyspieszenia dojrzwania płuc płodu. Poród powinien jednak odbyć się co najmniej 2-3 tygodnie po ostatniej chemioterapii, aby pozwolić na odnowę szpiku i zmniejszenie ryzyka powikłań związanych z neutropenią.

4.6. LAKTACJA

Kobiety przyjmujące trastuzumab (Herceptin®, Roche) lub tamoksyfen nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo, czy te leki nie przechodzą do pokarmu matki. [✓]

Zdolność do karmienia piersią może zależeć od rozległości operacji oraz obecności dużych przewodów mlekowych. Karmienie piersią w trakcie chemioterapii nie jest zalecane, ponieważ leki przechodzą do mleka matki i mogą spowodować u noworodka leukopenię z ryzykiem następowego zakażenia. Aby możliwe było rozpoczęcie karmienia piersią, powinna być zachowana co najmniej 14-dniowa lub większa przerwa od ostatniej chemioterapii. Czas ten pozwala na oczyszczenie z leków mleka matki.²² **[Poziom dowodów 3]**

Jeśli wskazane jest ponowne włączenie chemioterapii, karmienie piersią musi być przerwane. Krótki okres karmienia może być korzystny psychologicznie dla matki po ciąży pełnej stresu, a także pozytywnie wpłynąć na

dziecko.²³ Kobiety przyjmujące tamoksyfen nie powinny karmić piersią. [Poziom dowodów 4]

Kobiety przyjmujące trastuzumab nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek nie przechodzi do mleka matki.

5. Jaki rodzaj antykoncepcji może stosować kobieta chcąc uniknąć ciąży po leczeniu raka piersi?

Rekomendowane są metody antykoncepcji niehormonalnej. [✓]

Kobiety z rakiem piersi w wywiadzie powinny szukać porady dotyczącej antykoncepcji u specjalisty. Hormonalna antykoncepcja jest przeciwwskazana u wszystkich kobiet z obecnym lub przebyłym rakiem piersi (kategoria 4 wg WHO/UK).²⁴ Te zalecenia nie rozróżniają raków piersi hormonalnie wrażliwych i niewrażliwych. Hormonalna antykoncepcja może być rozważana po co najmniej 5-letnim okresie wolnym od nawrotu choroby (kategoria 3 wg WHO/UK),²⁴ a obecne dowody uspokajają – długoletnie stosowanie antykoncepcji hormonalnej nie wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi.^{25,26} Niewiele jest dowodów wspierających stosowanie dwuskładnikowej lub tylko progestagennej antykoncepcji hormonalnej wówczas, gdy metody niehormonalne są odpowiedniejsze i akceptowane. [Poziom dowodów 4]

Wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel (Mirena®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals) może zmniejszyć ryzyko nieprawidłowych zmian endometrium u kobiet przyjmujących tamoksyfen.²⁷ Wymagane są jednak dalsze obserwacje dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania u kobiet po przebyłym raku piersi. W retrospektywnym kohortowym kontrolowanym badaniu nie stwierdzono większego ryzyka nawrotu choroby u kobiet, u których zastosowano system uwalniający lewonorgestrel w porównaniu do niestosujących takiego leczenia (skorygowany iloraz zagrożeń 1,86; 95% PU 0,86-4,00),²⁸ chociaż analiza danych podgrup sugerowała większy odsetek nawrotów o znaczeniu granicznym u kobiet, u których rozpoznano nowotwór piersi w czasie stosowania systemu uwalniającego lewonorgestrel i jego kontynuowania (skorygowany iloraz zagrożeń 3,39; 95% PU 1,01-11,35).²⁸ [Poziom dowodów 2+]

6. Jaką poradę powinna otrzymać pacjentka po leczeniu raka piersi planująca ciążę?

Kobiety po leczeniu raka piersi planujące ciążę powinny być konsultowane przez onkologa, chirurga i położnika. [✓]

Kobiety leczone tamoksyfenem powinny zakończyć jego przyjmowanie trzy miesiące przed próbą zajścia w ciążę z powodu długiego okresu półtrwania leku oraz mieć wykonane rutynowe badania obrazowe, aby uniknąć wykonywania ich w trakcie ciąży. Powinno się odradzać zajście w ciążę pacjentkom z zaawansowaną chorobą nowotworową z odległymi przerzutami, ponieważ spodziewany dalszy czas przeżycia jest krótki, a leczenie choroby przerzutowej musiałoby być znacznie ograniczone. Pozostała część tego rozdziału dotyczy kobiet leczonych na wczesnym etapie choroby.

6.1. WPŁYW CIAŻY NA RYZYKO NAWROTU CHOROBY

Kobiety powinny być zapewniane, że ciąża po przebyłym raku piersi nie wpływa negatywnie na ich długoletnie przeżycie. [C]

Ponieważ wiele raków piersi występuje z ekspresją receptora estrogenowego i odpowiada na hormony, kobietom odradzano zachodzenie w ciążę z powodu podejrzeń, że ciąża mogłaby pogorszyć rokowanie. Dane z publikowanych badań zapewniają jednak o bezpieczeństwie, wykazując brak wpływu ciąży na przeżycie lub wydłużenie czasu przeżycia. Mimo ograniczonej liczby badań, z których większość stanowią małe retrospektywne badania kliniczno-kontrolne, istniejące wskazują, że ciąża nie wpływa negatywnie na wyniki leczenia po przebyłym raku piersi.^{29,30}

Rokowanie jest dobre dla ciężarnych po leczeniu raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania.³¹⁻³³ Opublikowane dane podkreślają poprawę w wynikach leczenia w ostatnich dekadach. Badanie, oparte na populacji zachodniej Australii, przeprowadzone w latach 1982-2003, wskazuje na 92% przeżycie po 5 latach i 86% po 10 latach.⁶ [Poziom dowodów 2+]

Wiele danych wskazuje na lepsze wyniki przeżycia u kobiet, które zaszły w ciążę po leczeniu raka piersi.^{5,6,32,34,35} W największych badaniach u ciężarnych, które urodziły w terminie ($n=199$), relatywne ryzyko zgonu wyniosło 0,73 (95% PU 0,54-0,99).⁵ Wyniki te mogą być wy tłumaczone przez odrzucenie skrajnych danych i „efekt zdrowej matki” opisany przez Sankila:³⁶ „Istnieje większe prawdopodobieństwo, że zdrowe kobiety zajądą w ciążę, a kobiety ze złym rokowaniem lub wczesnym nawrotem choroby nie starają się zająd w ciążę”. [Poziom dowodów 2+]

Kilku autorów wskazuje jednak na rzeczywisty ochronny wpływ ciąży na przebieg choroby.^{6,37}

Nie wydaje się, aby ciąża zmieniała charakterystykę nowotworu (np. wielkość, status hormonalny recepto-

rów),⁵ ale nie ma pewnych dowodów potwierdzających te dane. U kobiet z mutacją w genie *BRCA* ryzyko związane z ciążą jest niepewne.³⁸ [Poziom dowodów 2+]

6.2. OKRES PRZED CIAŻĄ

Porada dotycząca odroczenia decyzji o zajściu w ciążę powinna być indywidualizowana i zależna od konieczności leczenia oraz dalszego rokowania. Większość kobiet powinna poczekać co najmniej dwa lata po zakończonym leczeniu onkologicznym, kiedy to występuje największe ryzyko nawrotu choroby. [✓]

Najczęściej doradza się kobietom planującym zajście w ciążę, aby poczekały co najmniej 2 lata od zakończenia leczenia raka piersi^{37,39-41} ze względu na ryzyko wczesnego nawrotu choroby. Największe ryzyko tego nawrotu istnieje w pierwszych trzech latach od rozpoznania, a następnie maleje,⁴² chociaż późne nawroty występują po 10 i więcej latach.³ [Poziom dowodów 3]

Kobiety z rakiem z ekspresją receptora estrogenowego powinny być poinformowane, że zalecany okres leczenia tamoksyfenem wynosi 5 lat.

Powyzsze zalecenie było kwestionowane ze względu na brak opublikowanych badań wykazujących, że przesunięcie czasu ciąży ma wpływ na wyniki leczenia.⁶ Piśmiennictwo dotyczące ryzyka nawrotu choroby także powinno być przejrane w świetle zmieniających się standardów leczenia i lepszego poznania podtypów choroby nowotworowej. Sugerowano, że kobiety z dobrym rokowaniem nie muszą czekać więcej niż dwa lata z decyzją o zajściu w ciążę.⁶ [Poziom dowodów 2+]

Zrozumienie czynników prognostycznych u poszczególnych kobiet, takich jak wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych, ekspresja receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2 powinno pomóc onkologowi w podjęciu decyzji.^{43,44} To bardzo ważne, szczególnie dla kobiety pragnącej zajść w ciążę, która musi rozważyć korzyści między odroczeniem prób koncepcji dla potrzeb np. dokończenia przedłużonej terapii adiuwantowej z tamoksyfenem a ryzykiem niepłodności jako wyniku odłożenia decyzji. [Poziom dowodów 4]

6.3. LOSY CIAŻ

Większość ciąż u kobiet po leczeniu raka piersi kończy się urodzeniem żywego dziecka. Niektóre doniesienia zwracają uwagę na zwiększone ryzyko poronienia u kobiet po leczeniu raka piersi,⁴⁵ ale dostępne dane nie są zbyt liczne. Ponadto nie we wszystkich analizach podawano wiek matki (najważniejszy czynnik ryzyka dla poronień) i nie rozróżniano poronienia samoist-

nego z indukowanym.^{31,46,47} W ostatnich raportach, obejmujących 465 ciężarnych, które przebyły leczenie raka piersi, 236 urodziło o czasie (51%), 36 samoistnie poroniło (8%), a 193 poddało się indukcji poronienia (41%).⁵ Kobiety najczęściej decydują się na przerwanie ciąży wtedy, kiedy dowiadują się o niej wkrótce po zakończeniu leczenia lub w trakcie terapii adiuwantowej.^{5,6} [Poziom dowodów 3]

Kobiety powinny być informowane o ryzyku występowania u dzieci wad rozwojowych wynikających z leczenia raka piersi. [D]

Większość dostępnych badań nie wykazuje żadnego zwiększenia liczby wad wrodzonych u potomstwa lub obumarcia płodu u kobiet, które zakończyły leczenie z powodu raka piersi.^{6,48,49} W dużym badaniu opartym na duńskich danych analizujących 216 porodów u kobiet z wcześniejszym rozpoznaniem raka piersi nie odnotowano porodów martwych płodów ani zwiększenia liczby wad wrodzonych u dzieci, nie wzrosła też liczba dzieci z małą masą urodzeniową ani nie wykazano wzrostu ryzyka porodu przedwczesnego (OR 1,3; 95% PU 0,7-2,2).⁴⁹ Dane szwedzkie, obejmujące 331 porodów, wykazały wzrost ryzyka wystąpienia wad u płodów (OR 2,1; 95% PU 1,2-3,7), liczby porodów przed 32 tygodniem ciąży (OR 3,2; 95% PU 1,7-6,0) oraz małej masy urodzeniowej poniżej 1500 g (OR 2,9; 95% PU 1,4-5,8),⁵⁰ w większości przypadków losy dzieci były jednak pomyślne. [Poziom dowodów 2+/3]

Mimo że dziedziczność raka piersi jest źródłem niepokoju, nie ma to wpływu na zdrowie dziecka. Kobiety, które są nosicielkami genu raka piersi (*BRCA*) mogą rozważyć przedimplantacyjną diagnostykę genetyczną zarodka, która obecnie jest już dostępna w Wielkiej Brytanii. Mimo takiej możliwości wiele młodych kobiet z genetycznie obciążonym wywiadem rodzinnym nie wyraża chęci poddania się tym testom, aby wyniki badania nie miały wpływu na ich decyzję o posiadaniu rodziny.

7. Jakie jest prawidłowe prowadzenie ciąży u kobiety po leczeniu raka piersi?

Ciąża po leczeniu raka piersi powinna być wspólnie prowadzona przez położnika, onkologa i chirurga. [✓]

U kobiet, u których istnieje ryzyko wykrycia kardiomiopatii, należy wykonać badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej i frakcji skracania. [D]

W takcie ciąży piersi po leczeniu chirurgicznym lub radioterapii mogą nie podlegać zmianom hormonalnym, wówczas potrzebne mogą być tymczasowe protezy. Jeśli

wymagana jest diagnostyka obrazowa piersi, wskazane jest badanie ultrasonograficzne (wykonane przez specjalistów zajmujących się chorobami piersi). Zmiany przerzutowe mogą być trudniejsze do wykrycia, a popularne dolegliwości ciążowe, takie jak np. bóle w okolicy lędźwiowej trudniejsze do prawidłowej oceny.

Kobiety mogły otrzymywać chemioterapię adiuwantową z antracyklinami (doksorubicyna, epirubicyna), które mogą powodować dysfunkcję lewej komory serca zależną od kumulacji dawki leku i chociaż rzadko, może to prowadzić do kardiomiopatii.^{51,52} Chociaż patologie serca rzadko rozwijają się w trakcie ciąży u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie,⁵³ zaleca się wykonywanie echokardiografii ciążowym z oceną frakcji wyrzutowej i frakcji skracania w celu wykrycia kardiomiopatii.

U pacjentek z rakiem piersi w wywiadzie stwierdzono nieco zwiększone ryzyko powikłań dotyczących porodu (OR 1,5; 95% PU 1,2-1,9) oraz zwiększenia odsetka cięć cesarskich (OR 1,3; 95% PU 1,0-1,7).⁵⁰ **[Poziom dowodów 2+]**

Opieka w czasie ciąży nad kobietami z rakiem piersi w wywiadzie powinna być prowadzona przez specjalistę oraz dodatkowo przez zaangażowaną położną.

8. Jaką radę powinna otrzymać kobieta pragnąca karmić piersią po leczeniu raka piersi?

Kobiety powinny być zapewniane, że mogą karmić zdrową piersią. **[✓]**

Nie ma dowodów wskazujących, aby karmienie piersią zwiększało ryzyko nawrotu choroby u kobiet, które zakończyły leczenie raka piersi. Tylko jedno badanie dotyczyło wpływu laktacji na przeżywalność pacjentek³² i sugerowało, że karmienie piersią było związane z dłuższą przeżywalnością niż w przypadku karmienia dziecka mieszankami. **[Poziom dowodów 2+]**

Chirurgia oszczędzająca pierś nie musi hamować laktacji w chorej piersi, natomiast radioterapia może spowodować zmiany, na przykład włóknienie, uniemożliwiające karmienie piersią.⁵⁴⁻⁵⁷ Nie ma dowodów wskazujących, aby wcześniejsza chemioterapia wpływała na bezpieczeństwo karmienia piersią. **[Poziom dowodów 3]**

Biorąc pod uwagę dobrze znane korzyści z karmienia piersią dla noworodka,²³ kobiety, które pragną karmić piersią, powinny być do tego zachęcane.^{39,58} Wsparcie położnych pomaga w uzyskaniu prawidłowej laktacji.⁵⁹

9. Jaki jest wpływ leczenia raka piersi na płodność kobiety?

Wpływ leczenia raka piersi na płodność powinien być omawiany ze wszystkimi kobietami w wieku reprodukcyjnym, u których rozpoznano ten nowotwór. Pacjentka powinna otrzymać omawiane informacje w formie pisemnej oraz mieć możliwość konsultacji ze specjalistą zajmującym się zagadnieniem płodności. **[✓]**

Niepłodność po leczeniu jest głównym problemem wśród młodych kobiet z nowotworem piersi.⁶⁰⁻⁶³ W badaniu obejmującym 657 Amerykanek z rozpoznaniem rakiem piersi w wieku poniżej 40 roku życia 57% kobiet zgłaszało znaczny niepokój dotyczący ewentualnej niepłodności, a 29% przyznało, że ten problem wpłynął na ich decyzje dotyczące leczenia.⁶³ Spośród tych kobiet tylko 51% odczuwało, że ich obawy były prawidłowo odbierane, a kilku innych badaczy odnotowało znaczne niezadowolenie kobiet z powodu niedostatecznego dostępu do wyczerpującej informacji.⁶⁴⁻⁶⁶ Preferowanym źródłem informacji na temat przyszłej płodności jest konsultacja u specjalisty zajmującego się medycyną rozrodu oraz ulotka z informacjami.⁶⁴⁻⁶⁶ **[Poziom dowodów 3]**

Ostatnie rekomendacje, wypracowane wspólnie przez brytyjskich lekarzy królewskich towarzystw internistów, radiologów, położników i ginekologów zalecają, aby pacjenci z nowotworami przed podjęciem leczenia byli w pełni informowani o potencjalnym toksycznym wpływie leczenia na gonady, powinni też mieć zapewnione psychologiczne wsparcie oraz możliwość konsultacji ze specjalistami.⁶⁸ **[Poziom dowodów 4]**

9.1. JAKI WPŁYW NA PŁODNOŚĆ KOBIETY MA CHEMIOTERAPIA ADIUWANTOWA?

Toksyczny wpływ chemioterapii na gonady może spowodować stały brak miesiączek z całkowitą utratą komórek rozrodczych, przejściowy brak miesiączek, miesiączki nieregularne i częściową niepłodność. Stopień toksyczności zależy od poszczególnych czynników, kumulacji zastosowanej dawki i wieku kobiety. Brak miesiączki występuje u 20-70% kobiet chorych na raka piersi przed wiekiem typowym dla menopauzy.⁶⁹ Ten wskaźnik zmienia się od mniej niż 5% wśród kobiet poniżej 30 roku życia do ponad 50% w wieku 36-40 r.ż.⁷⁰ Substancje alkilujące, takie jak cyklofosfamid są dobrze znane jako leki gonadotoksyczne. Klasyczne leczenie CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) częściej prowadzi do zaniku miesiączki niż leczenie oparte na antracyklinach, takie jak FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid).⁷¹ Nowsze taksony wykazują mniejszą gonadotoksyczność.⁷² **[Poziom dowodów 3]**

9.2. JAKI JEST WPŁYW ADIUWANTOWEJ TERAPII HORMONALNEJ NA PŁODNOŚĆ?

Leki stosowane w adiuwantowej terapii hormonalnej nie powodują długotrwałych zmian w płodności. Tamoksyfen (selektywny modulator receptora estrogenowego) często powoduje nieregularne miesiączki i zwiększa ryzyko patologicznych zmian endometrium. Koncepcja w trakcie terapii nim powinna być odradzana z powodu jego potencjalnego wpływu teratogennego na płód. Doradza się 2-3 miesięczny czas „oczyszczenia“ organizmu z leku. Analogi gonadoliberyny (GnRH) hamują krwawienia miesiączkowe i pogłębiają niedobór estrogenów. Kobiety mogą odczuwać niepokojące objawy menopauzalne, ale te zmiany są całkowicie odwracalne. Trastuzumab jest monoklonalnym przeciwciałem łączącym się wybiórczo z białkiem wykazującym ekspresję HER2 w niektórych przypadkach raka piersi. Nie ma dowodów na wpływ leku na płodność, jednak odradza się zachodzenie w ciążę w czasie leczenia.

9.3. JAKĄ RADĘ POWINNA OTRZYMAĆ KOBIETA NA TEMAT ODROCZENIA DECYZJI O ZAJŚCIU W CIAŻĘ PRZED PODJĘCIEM STARAŃ O CIAŻĘ?

Ogólnie kobietom doradza się odłożenie decyzji o zajściu w ciążę na co najmniej dwa lata po zakończeniu leczenia. Ponadto mogą mieć zalecane leczenie tamoksyfenem przez pięć lat. Chociaż wiek jest głównym wyznacznikiem płodności, to odroczenie planów rozrodczych z już zmniejszoną czynnością jajników spowodowaną chemioterapią może doprowadzić do niepłodności. Kobiety 30-letnie pragnące zajść w ciążę mogą chcieć przedyskutować korzyści wynikające z wydłużonego leczenia tamoksyfenem oraz rozważyć zaprzestanie kuracji po 2-3 latach. Kolejny dylemat to leczenie tamoksyfenem po urodzeniu dziecka, nie było jeszcze tematem badań, ale strategia jest godna uwagi.

9.4. CZY PŁODNOŚĆ MOŻE BYĆ ZACHOWANA PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA?

Zwiększa się liczba pozycji piśmiennictwa dotyczącego potencjalnego zachowania płodności przed włączeniem chemioterapii. Obecnie niewiele kobiet przechodzi procedury mające na celu zachowanie płodności i stąd niewielka liczba danych z długoletnich obserwacji.

9.4.1. Analogi GnRH

Mamy niedostateczną ilość danych o dowodach na poziomie 1, aby wspierać stosowanie analogów GnRH do zabezpieczenia jajników u kobiet z rakiem piersi z ekspresją receptora estrogenowego. [✓]

Analogi GnRH stosowane w leczeniu raka piersi hormonalnie wrażliwego powodują pogłębienie supresji jajników, wywołując stan hipoestrogenizmu. W ostatnich badaniach ocenia się wpływ zastosowania analogów na przyszlą płodność, chociaż istnieją obawy, że towarzy-

szące leczenie analogami GnRH może zmniejszyć odpowiedź guza na chemioterapię w przypadkach raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego. Przeprowadzono kilka badań obserwacyjnych oraz badań II fazy nad stosowaniem analogów GnRH podczas chemioterapii jako ochroną puli oocytów przed jej zmniejszeniem.⁷³ Wyniki badania nierandomizowanego u kobiet chorych na raka piersi ($n=222$) wykazują korzyści z ich stosowania.⁷⁴⁻⁷⁶ [Poziom dowodów 3]

Ostatnie badanie randomizowane kontrolowane u kobiet przed menopauzą chorych na raka piersi wykazało, że podawanie analogów GnRH podczas chemioterapii zmniejsza ryzyko uszkodzenia jajników (35/39 kobiet miesiączkujących *vs* 13/39, $p<0,001$).⁷⁷ Wątpliwości powinny być omawiane przez kobietę z prowadzącym ją lekarzem onkologiem. [Poziom dowodów 1+]

9.4.2. Krioprezerwacja

Stymulacja jajników w celu zamrożenia komórki jajowej lub zarodka wymaga rozważnej dyskusji w świetle nieznanego ryzyka w przyszłości. Zmodyfikowane schematy stymulacji powinny być rozważone u kobiet chorych na raki piersi wrażliwe na estrogeny. [✓]

Zamrażanie zarodków jest dobrze znaną techniką ze wskaźnikami uzyskanych ciąż co najmniej 20% na cykl,⁷⁸ jednak ten wskaźnik może być mniejszy, jeśli oocyty pobierane są od kobiet chorych na raka. Czas wymagany do stymulacji jajników i pobranie komórek jajowych może odroczyć chemioterapię, a trzeba pamiętać także o możliwości niewielkiego ryzyka powikłań przy omawianych procedurach, np. zespołu hiperstymulacji jajników. Istnieją obawy, że zwiększone stężenie estrogenów może mieć szkodliwy wpływ u chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych. Aby zmniejszyć to ryzyko, proponuje się podawanie tamoksyfenu lub letrozolu w połączeniu z gonadotropinami.^{79,80} [Poziom dowodów 2+]

Przechowywanie oocytów może być proponowane kobietom, które nie mają partnera. Techniki zamrażania-odmrażania wciąż się poprawiają, niestety dotychczas na świecie odbyło się tylko kilkaset porodów po zastosowaniu tej techniki, brakuje też danych na temat długoletniego bezpieczeństwa. Pobieranie niedojrzałych oocytów bez potrzeby stymulacji hormonalnej cyklu jest ciekawą opcją, natomiast nie jest to jeszcze technika dobrze opracowana.⁸¹ [Poziom dowodów 3]

Nie ma wystarczających danych wspierających przechowywanie tkanek jajnika w celu zachowania płodności u kobiet chorych na raka piersi. Te procedury mogą być proponowane tylko w ramach badań klinicznych. [D]

Krioprezewacja warstwy korowej jajnika lub całego jajnika pozwoliła na uzyskanie niewielu ciąż po wszczęciu tkanek jajnika.⁸² Technika ta pozostaje w strefie eksperymentów, a regulacje dotyczące przechowywania tkanek w Wielkiej Brytanii ograniczają możliwości ich użycia. Minusem tej techniki jest zastosowanie procedur chirurgicznych, natomiast metoda ta nie opóźnia momentu rozpoczęcia chemioterapii. [Poziom dowodów 3]

Każdy oddział zajmujący się chorymi na raka piersi powinien mieć wytyczoną drogę do szybkiego skierowania pacjentki do specjalisty mogącego zaoferować metody wspomaganego rozrodu. Koszty nie powinny zależeć od lokalnych cen procedur *in vitro*. [✓]

Aspekty organizacyjne poszerzenia zakresu działań onkologów zajmujących się rakiem piersi powinny być jasno określone. Najważniejsze jest szybkie pokierowanie pacjentką. Przygotowanie do pobrania komórek jajowych może być wykonane podczas procedur diagnostycznych i chirurgicznych raka piersi, aby ograniczyć opóźnienie rozpoczęcia systemowego leczenia. National Institute for Health and Clinical Excellence⁸³ zaleca uniwersalny dostęp do przechowywania nasienia, komórek jajowych i zarodków dla pacjentów poddanych gonadotoksycznemu leczeniu. Wytyczne NHS nie są jednak dostępne we wszystkich placówkach i w dużej mierze zależą od zaufania do podstawowej opieki i lokalnego budżetu przeznaczanego na leczenie niepłodności. Kierowanie pacjentek chorych na nowotwory niekoniecznie zbiega się z lokalnymi zarządzeniami dotyczącymi zapłodnienia *in vitro*. Wspólnie wypracowane rekomendacje towarzystw królewskich stwierdzają, że powinny być na to przeznaczone odpowiednie środki w budżecie.⁶⁸

9.5. ROZRÓD WSPOMAGANY PO LECZENIU RAKA PIERSI

Leczenie niepłodności po chemioterapii jest ograniczone z powodu utraty rezerwy jajnikowej.^{84,85} Stymulacja w celu zapłodnienia *in vitro* niesie teoretycznie ryzyko hiperestrogenizmu, ale w krótszym czasie niż podczas ciąży. Kobiety, u których menopauza została wywołana chemioterapią, mogą zająć w ciążę po donacji komórki jajowej. Wymaga to krótkotrwałej hormonalnej terapii zastępczej, która także teoretycznie niesie ze sobą ryzyko. Również podanie zamrożonych zarodków jest dokonywane w cyklu z substytucją hormonalną. Kobiety, u których ciąża jest przeciwwskazana, mogą rozważyć metodę zastępczą (np. adopcję).

10. Obszary do zbadania

Relatywnie niewiele jest ciężarnych z rakiem piersi lub po jego leczeniu.

Onkolodzy chcieliby poznać:

- Odsetek młodych kobiet leczonych z powodu raka piersi informowanych na temat antykoncepcji i przyszłych możliwości zajścia w ciążę

- Wyniki kierowania pacjentek do specjalistów rozrodu Ginekologzy chcieliby poznać:
- Wyniki kierowania pacjentek na leczenie w kierunku zachowania płodności.

© 2011 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Pregnancy and breast cancer, Green-top Guideline No. 12 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakikolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENNICTWO

1. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128–35.
2. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009;114:568–72.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
4. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35 Suppl 1:s1.1–22.
5. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejertsen B; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Pregnancy after treatment of breast cancer – a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008;47:545–9.
6. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194.
7. Braun M, Hasson-Ohayon I, Perry S, Kaufman B, Uziely B. Motivation for giving birth after breast cancer. *Psychooncology* 2005;14:282–96.
8. Connell S, Patterson C, Newman B. A qualitative analysis of reproductive issues raised by young Australian women with breast cancer. *Health Care Women Int* 2006;27:94–110.
9. Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:215–23.
10. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤35 years. *Cancer* 2009;115:1174–84.
11. Rodriguez AO, Chew H, Cress R, Xing G, McElvy S, Danielsen B, et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstet Gynecol* 2008;112:71–8.
12. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055–60.
13. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234–40.
14. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143–7.
15. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 1999;86:2266–72.
16. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192–7.
17. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–26.
18. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):69–71.
19. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642–3.
20. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607–13.
21. Avilés A, Neri N. Haematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173–7.
22. Egan PC, Costanza ME, Dodion P, Egorin MJ, Bachur NR. Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1387–9.

23. Leung AKC, Sauve RS. Breast is best for babies. *J Natl Med Assoc* 2005;97:1010–9.
24. Gaffield ME, Culwell KR. New recommendations on the safety of contraceptive methods for women with medical conditions: World Health Organization's Medical eligibility criteria for contraceptive use, fourth edition. *IPPF Medical Bulletin* 2010;44 (1) [http://www.ippf.org/NR/rdonlyres/D67E0B0E-39C9-4A0A-99E7-44AD870C5058/0/MedBull_EnglishMar2010.pdf].
25. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713–27.
26. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
27. Chan SS, TamWH, YeoW, Yu MM, Ng DP, Wong AW, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG* 2007;114:1510–5.
28. Trinh XB, TjalmaWA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008;90:17–22.
29. Calhoun K, Hansen N. The effect of pregnancy on survival in women with a history of breast cancer. *Breast Dis* 2005;23:81–6.
30. Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005;330:1375–8.
31. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424–32.
32. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J; International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671–5.
33. von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430–4.
34. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465–9.
35. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131–40.
36. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818–23.
37. Petrek J, Seltzer V. Breast cancer in pregnant and postpartum women. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:944–50.
38. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al; EMBRACE; GENEPSO; IBCCS Collaborators Group. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535–44.
39. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Clinical practice guideline No. 111: Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. Ottawa: SOGC; 2002 [<http://www.sogc.org/guidelines/public/111E-CPGFebruary2002.pdf>].
40. Isaacs JH. Cancer of the breast in pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995;75:47–51.
41. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:39–46; discussion 46, 49–51.
42. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738–46.
43. Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999;85:2301–4.
44. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update* 2009;15:323–39.
45. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2006;32:417–22.
46. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465–9.
47. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987;60:1143–50.
48. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847–50.
49. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nørgård B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:142–6.
50. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer – a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006;9:e336.
51. Hershman DL, Shao T. Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment. *Oncology (Williston Park)* 2009;23:227–34.
52. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47–58.
53. van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, KokWE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer* 2006;42:2549–53.
54. Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994;73:2175–80.
55. Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:40–3.
56. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, Wilson LD, Lund MW, Higgins SA. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005;11:399–403.
57. Varsos G, Yahalom J. Lactation following conservation surgery and radiotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 1991;46:141–4.
58. Azim HA Jr, Belletini G, Gelber S, Peccatori FA. Breastfeeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat* 2009;14:7–12.
59. Camune B, Gabzdyl E. Breast-feeding after breast cancer in childbearing women. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:225–33.
60. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4174–83.
61. Braun M, Hasson-Ohayon I, Perry S, Kaufman B, Uzieli B. Motivation for giving birth after breast cancer. *Psychooncology* 2005;14:282–96.
62. Connell S, Patterson C, Newman B. A qualitative analysis of reproductive issues raised by young Australian women with breast cancer. *Health Care Women Int* 2006;27:94–110.
63. Peate M, Meiser B, Hickey M, Friedlander M. The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:215–23.
64. Thewes B, Meiser B, Rickard J, Friedlander M. The fertility and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study. *Psychooncology* 2003;12:500–11.
65. Knobf MT. The menopausal symptom experience in young mid-life women with breast cancer. *Cancer Nurs* 2001;24:201–10.
66. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000;9:137–46.
67. Thewes BM. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5155–65.
68. Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The effects of cancer treatment on reproductive functions. Guidance on management. Report of a Working Party. London: RCP; 2007 [<http://bookshop.rcplondon.ac.uk/contents/pub238-5e88e6e4-d9d0-4e99-a2f9-b1bea2daf562.pdf>].
69. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002;9:466–72.
70. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718–29.
71. Zekri JM, El-Helw LM, Purohit OP, Hatton MQ, Coleman RE. Epirubicin/vinorelbine adjuvant chemotherapy in young women with breast cancer is associated with preservation of menstrual function. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:513–6.
72. Minisini AM, Menis J, Valent F, Andretta C, Alessi B, Pascoletti G, et al. Determinants of recovery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era. *Anticancer Drugs* 2009;20:503–7.
73. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007;12:1044–54.
74. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, Schmidt M, Seufert R, Fischl F, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2008;10:206.
75. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:514–23.
76. Maisano R, Caristi N, Mare M, Bottari M, Adamo V, Mafodda A, et al. Protective effect of leuprolide on ovarian function in young women treated

- with adjuvant chemotherapy for early breast cancer: a multicenter phase II study. *J Chemother* 2008;20:740–3.
77. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694–7.
 78. Human Fertilisation & Embryology Authority. Code of Practice. London: HFEA;2009 [http://www.hfea.gov.uk/code.html].
 79. 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. *J Clin Oncol* 2005;23:4347–53.
 80. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3885–90.
 81. Demirtas E, Elizur SE, Holzer H, Gidon Y, Son WY, Chian RC, et al. Immature oocyte retrieval in the luteal phase to preserve fertility in cancer patients. *Reprod Biomed Online* 2008;17:520–3.
 82. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12:519–35.
 83. National Institute for Health and Clinical Excellence. Assessment and treatment for people with fertility problems. London: NICE;2004 [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG011publicinfoenglish.pdf].
 84. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1808–16.
 85. Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006;21:2583–92.

Dodatek

Klasyfikacja poziomu dowodów	Stopnie zaleceń
[1++]	Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub randomizowane kontrolowane próby kliniczne, w których ryzyko błędu było bardzo małe
[1+]	Właściwie przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub randomizowane kontrolowane próby kliniczne, w których ryzyko błędu było małe
[1–]	Metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub randomizowane kontrolowane próby kliniczne, w których ryzyko błędu było duże
[2++]	Wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne, lub kohortowe z bardzo małym ryzykiem wpływu czynników zakłócających, błędów lub przypadkowości wyników oraz dużym prawdopodobieństwem, że dana zależność ma charakter przyczynowy
[2+]	Właściwie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z małym ryzykiem wpływu czynników zakłócających, błędów lub przypadkowości wyników oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że dana zależność ma charakter przyczynowy
[2–]	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z dużym ryzykiem wpływu czynników zakłócających, błędów lub przypadkowości wyników oraz istotnym ryzykiem, iż dana zależność nie ma charakteru przyczynowego
[3]	Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków
[4]	Opinia ekspertów
	<p>Stopnie zaleceń</p> <p>[A] Co najmniej jedna metaanaliza, przeglądy systematyczne lub randomizowana, kontrolowana próba kliniczna, sklasyfikowane jako źródło dowodów kategorii 1++ i odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji; albo Systematyczny przegląd randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub ogół dowodów pochodzących głównie z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 1+, odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzące ogólnej zgodności wyników</p> <p>[B] Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 1++ lub 1+</p> <p>[C] Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2+, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++</p> <p>[D] Dowody kategorii 3 lub 4; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2+</p> <p>Zasady dobrej praktyki</p> <p>[✓] Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne</p>

Uwaga. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) opracowuje wytyczne jako pomoc edukacyjną dla celów dobrej praktyki klinicznej. W wytycznych przedstawione są znane metody i techniki stosowane w postępowaniu klinicznym zgodnie z opublikowanymi danymi mające pomagać położnikom, ginekologom oraz innym specjalistom w podejmowaniu decyzji. Ostatecznego rozstrzygnięcia o wdrożeniu konkretnej procedury medycznej lub planu leczenia dokonuje lekarz lub osoba sprawująca opiekę medyczną, opierając się na danych klinicznych konkretnego pacjenta oraz dostępnych możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych. Oznacza to, że wytyczne RCOG, w przeciwieństwie do rekomendacji i protokołów opracowanych przez ośrodki, nie są pomyślane jako dokument, w którym zaleca się jedyny sposób postępowania. Odstępstwo od lokalnych normatywnych protokołów lub wytycznych powinno być szczegółowo odnotowane w dokumentacji pacjenta w chwili podejmowania takiej decyzji