

Zápis
Panel Expertů
OFIS
(onkologicko - fertilitní interaktivní skupina)

18. 01. 2023 v 17:00 – 19:00 hod.
Hotel Novotel (Kateřinská 38, Praha)

Účastníci:

Moderátorka a přednášející: Doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D. MBA (Onkologická klinika, FN Motol) - JP

Moderátor a přednášející: Doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc. (Sanatorium Pronatal, Praha) - TM

FERTI:

MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D. (Repromeda Brno) - KV

MUDr. Nicole Vraná-Mardešićová, MHA (Pronatal Plus, Praha) - NVM

MUDr. Simona Jirsová, Ph.D. (CAR VFN, Praha) - SJ

MUDr. Štěpán Machač, Ph.D. (IVF Clinic Olomouc) - ŠM

MUDr. Jaroslav Hulvert (Next Fertility Praha) - JH

MUDr. Pavel Otevřel (Reprofit Brno) – PO – omluven pro nemoc

ONCO:

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D. (MOÚ, Brno) - KP

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D. (FN Plzeň) - TS

Prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc. (VFN, Praha) - PT

MUDr. Markéta Protivánková (FN Brno) - MP

Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D. (FN Hradec Králové) - MV

Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D. (FN Olomouc) - BM

MUDr. Markéta Šťastná Marková, CSc. (ÚHKT, Praha) - MŠM

Merck:

MUDr. Roman Kodým (Medical Director) - RK

MUDr. Jan Nový (Medical Advisor FERTI) - JN

MUDr. David Chabr (MSL ONCO) - DC

PharmDr. Adam Čepa, Ph.D. (Medical Advisor ONCO) - AČ

Cíle Panelu expertů a následné využití získaných poznatků:

Získat názory a doporučení odborníků na:

Vyjasnění styčných bodů obou odborností a optimalizace péče o onkologické pacientky se zřetelem na zachování jejich fertility.

Zápis z Panelu expertů bude zaslán všem účastníkům ke kontrole, komentářům a odsouhlasení. Získané informace mohou být použity k úpravě či tvorbě doporučení odborných společností.

Program:

Čas	Témata	Přednášející
17:00 – 17:05	<u>Přivítání, úvod</u>	Merck, doc. Prausová, doc. Mardešić
17:05 – 17:30	<u>Definice rizik</u>	Všichni účastníci
17:30 – 18:00	<u>Komunikační strategie KOC/CAR</u>	Všichni účastníci
18:00 – 18:45	<u>Navrhované postupy</u>	Všichni účastníci
18:45 – 19:00	<u>Závěr, shrnutí</u>	doc. Prausová, doc. Mardešić

Zápis:

Otázky:

- **Pro které pacientky je ovariální stimulace z pohledu onkologa riziková?**

Odborníci obou specializací se shodli, že kauzalita mezi hormonální stimulací ovárií při léčbě neplodnosti a zvýšeným rizikem vzniku Ca prsu nebyla prokázána – viz **příloha 1** (seznam prací poskytl Dr. Veselá).

Onkologové poukazují na to, že existují obavy nikoliv ze vzniku, ale spíše z vývoje nádorového onemocnění v případě, že u ženy existuje predispozice, či již preexistující nález v prsu.

Rizikovými jsou zejména nádory nesoucí hormonální receptory (např. Ca prsu, Ca ovarií).

K následnému sledování patientek CAR (center asistované reprodukce) pomůže připravované propojení národních registrů (NRAR – Národní registr asistované reprodukce a NOR – Národní onkologický registr).

Těhotenství má podle řady studií mírně protektivní vliv pro vznik Ca prsu.

Rizikovým faktorem jsou estrogény, nikoli stimulační preparáty, avšak hladina estrogenů v důsledku ovariální stimulace zdaleka nedosahuje hladin estrogenů během fyziologického (spontánního) těhotenství.

- Vyšetření/postupy ke stanovení míry rizika vzniku onkologického onemocnění v důsledku ovariální stimulace?

Odborníci obou specializací se shodli, že kauzalita mezi hormonální stimulací ovárií při léčbě neplodnosti a zvýšeným rizikem vzniku Ca prsu nebyla prokázána. Nicméně za základní vyšetření před zahájením léčby neplodnosti je nutno považovat pečlivě odebranou podrobnou rodinnou a osobní anamnézu (RA, OA) a podrobné gynekologické vyšetření. Z RA, zaměřené na rizika onkologických onemocnění, lze vytipovat pacientky, které by měly být před zařazením k AR pečlivě vyšetřeny a adekvátně připraveny. Zvláštní pozornost v anamnéze je třeba věnovat dotazům na preexistující patologie prsu včetně minulých biopsických vyšetření. Nelze však pominout ani osobní zodpovědnost pacientky při odebírání anamnézy.

Skupiny odborníků se neshodly na nutnosti / vhodnosti plošného sonografického vyšetření prsů před léčbou neplodnosti jako standardu (onkologové preferují vhodnost sonografického vyšetření, odhadovaný počet 14 000 vyšetření /rok, dle názoru reproduktoлогů se jedná o nadbytečnou zátěž pro plátce / samoplátce a problematické objednávání k uvedenému vyšetření). Dané vyšetření je však doporučeno cíleně u pacientek se zjištěnými riziky.

V případě pozitivní RA/OA v CAR je doporučeno rovněž genetické vyšetření u obou skupin pacientek (onko i u „zdravých“). Za podrobné gynekologické vyšetření i onkologickou prevencí je zodpovědný registrující obvodní gynekolog. Jeho péči nemohou lékaři center asistované reprodukce (CAR) nahrazovat.

- Navrhované postupy a typy vyšetření u onkologických pacientek s předpokladem zachování fertility?

Panelu odborníků byla prezentována doporučení ESHRE a strategie k protekci fertility onkologických pacientek. – Doc. Mardešić, viz **příloha 2**

U onkologických pacientek ve věku nad 40 let je ovariální stimulace diskutabilní, individuálně možnosti musí posoudit a ženě objasnit specialista na IVF centru dle ovariální rezervy a dalších parametrů.

Při volbě kryokonzervace ovariální tkáně je nezbytné zvážit riziko vzniku metastáz nádoru do ovárií

po replantaci štěpu. Nejvyšší rizika metastáz jsou u hematologických malignit.

Onkologové diskutují na téma přípustnosti ovariální stimulace gonadotropiny u žen

s uvedenými typy nádorů:

Ca prsu (zejména u typů s pozitivními estrogenovými receptory – např. lobulární aj.)

Ca dělohy (je však u mladých žen vzácný, jde o ženy většinou nad 40 let)

Ovariální tumory

Borderline tumory je nutno řešit přísně individuálně

Uvedené studie uvádějí rozsáhlé soubory žen, které byly stimulovány gonadotropiny bez zvýšení rizika rekurence onkologického onemocnění. Riziko nebylo zvýšeno ani po 6 provedených IVF cyklech.

Jako alternativa se jeví možnost přidání inhibitorů aromatázy (např. letrozol), který působí jako antiestrogen.

K ochraně nebo zachování fertility u onkologických pacientů je nezbytná těsná spolupráce a komunikace onkologa a lékaře z centra asistované reprodukce (ať v multidisciplinárním týmu komplexního onkologického centra nebo individuálně). Onkolog by měl lékaři CAR specifikovat interval od stanovení /potvrzení onkologické diagnózy do zahájení onkologické terapie a vymezit tak čas na provedení vhodné metody prezervace fertility. V uvedeném intervalu lékař CAR zvolí vhodnou metodu zachování fertility.

- Kdy a jak kontaktovat CAR / KOC - nastavení vzájemné komunikace (kritéria)

Účastníci panelové diskuse se shodli, že lékař CAR měl by být součástí multidisciplinárního týmu KOC. Pacientce s onkologickou diagnózou (s výjimkami viz výše) ve fertilním věku musí být nabídnuta možnost zachování fertility. Na metodě se domluví lékaři v rámci multidisciplinárního týmu.

Výbor Sekce asistované reprodukce ČGPS dodá účastníkům panelové diskuse seznam vhodných center asistované reprodukce, která jsou schopná zajistit požadované metody, výkony, kryokonzervaci pro diskutované pacienty / pacientky. (ŠM). Seznam CAR bude v korelaci s lokalitami KOC.

V zájmu naléhavé komunikace mezi KOC a CAR se preferuje telefonní kontakt, který bude k dispozici v KOC a zároveň lékaři v CAR budou informováni o možnosti naléhavé konzultace s KOC.

- Jak optimalizovat zachování fertility onkologických pacientek /ů a u jakých typů onkologických onemocnění (+ stádia nemoci)

Metody a postupy zachování fertility u jednotlivých pacientek /-ů budou výsledkem jednání v multidisciplinárním týmu (viz výše).

Možnost propojení národních registrů (NRAR a NOR) za účelem následného sledování pacientek (follow-up) je popsána výše.

- ESHRE, Congres of Fertility Preservation, stanovisko SAR

Bod vynechán, strategie a relevantní části doporučení odborných společností prezentována výše.

- Další postupy a návrhy

Iniciovat tvorbu kapitoly s onko-fertilitní problematikou do Modré knihy (realizace do up-datu 2024). S organizací pomůže prim. K. Petráková (MOÚ).

V již dříve naplánovaných podcastech (uveřejňovaných na webu <https://www.linkos.cz/ceska-onkologicka-spolecnost-cls-jep/onkologicky-videopodcast/>) bude zmínka o proběhlé panelové diskuzi a jejich závěrech, doporučeních, shodných bodech (JP, TM).

Edukační článek pro pacienty a pro odbornou veřejnost bude realizován později v závislosti na tvorbě a implementaci postupů do klinické praxe.

Bylo navrženo organizování společné půldenní multioborové konference na diskutované téma a na ni pozvat zástupce patientských organizací.

Shrnutí a závěr:

Odborníci obou specializací se shodli, že kauzalita mezi hormonální stimulací ovárií při léčbě neplodnosti a zvýšeným rizikem vzniku Ca prsu nebyla prokázána.

Nutnost integrace odborníků z CAR do multidisciplinárních týmů KOC (dle regionů).

Nutnost nastavení komunikace mezi KOC a CAR.

Nutnost společných prezentací odborných postojů k uvedené tématice.

Nutnost tvorby lokálních doporučení pro ochranu / zachování fertility u onkologických pacientů / patientek.

Psychologická otázka protekce fertility u onkologických pacientů je velmi důležitá.

Zapsal: Dr. Kodým

18. 01. 2023

Odesláno účastníkům Panelu expertů 23.01. 2023 s žádostí o zpětnou vazbu a odsouhlasení uvedeného zápisu do 27.01. 2023.

Příloha 1:

- **Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer**, Serena C Houghton 1, Susan E Hankinson 2
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev . 2021 May;30(5):822-844. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1193.

25% nově diagnostikovaných nádorů u žen

V roce 2018 diagnostikováno 2,088,849 nových nádorů (46,3 na 100 000 žen)

USA 30% nově diagnostikovaných nádorů u žen a celkově v roce 2019: 268 600

- **Fertility treatment and breast-cancer incidence: meta-analysis**
Carolyn Cullinane,^{1,2} Hannah Gillan,¹ James Geraghty,¹ Denis Evoy,¹ Jane Rothwell,¹ Damian McCartan,¹ Enda W. McDermott,¹ and Ruth S. Prichard¹, BJS Open
<https://doi.org/10.1093%2Fbjsopen%2Fzrab149>

Meta analýza 25 studií s celkem 614 479 pacientkami

Nebylo potvrzeno zvýšené riziko pro pacientky po IVF (OR 0,97 ; (0,90-1,04) 95%)

Pacientky které měly více jak 6 cyklů IVF – nemají zvýšené riziko

Stejně platí pro Clomid, hCG, analoga GnRH a progesteron

- **Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers**

Inge A P Derks – Smeets, Lieske H Schrijver, Christine E M de Die-Smulders, Vivianne C G Tjan-

Heijnen, Ron J T van Golde, Luc J Smits, Beppy Caanen, Christi J van Asperen, Margreet

Ausems, Margriet Collée, Klaartje van Engelen, C Marleen Kets, Lizet van der Kolk, Jan C

Oosterwijk, Theo A M van Os; HEBON; Matti A Rookus, Flora E van Leeuwen, Encarna B Gó

. 2018 May 1;119(3):357-363. doi: 10.1038/s41416-018-0139-1.

Studie z center klinické genetiky s napojením na Netherlands Cancer Registry

1550 nosiček BRCA1 a 964 nosiček BRCA2

3% nosiček podstoupilo IVF (76) – nebylo prokázáno zvýšené riziko OR 0,79; (0,46 – 1,36) 95%)

- **Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation**

Carrie L Williams,¹ Michael E Jones,² Anthony J Swerdlow,² Beverley J Botting,¹ Melanie C Davies,³ Ian

Jacobs,^{3,4} Kathryn J Bunch,⁵ Michael F G Cite Murphy,⁶ Alastair G Sutcliffe¹

BMJ 2018;362:k2644 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2644>

Zahrnuty všechny pacientky které měly v UK v letech 1991-2010 asistovanou reprodukci (HFEA)

Celkem 255 786 žen observace.... 2 257 789 let observace

- **IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis**

Theodoros N Sergentanis ¹, Andreas-Antonios Diamantaras, Christina Perlepe, Prodromos

Kanavidis, Alkistis Skalkidou, Eleni Th Petridou

Hum Reprod Update

. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23.

doi: 10.1093/humupd/dmt034.Epub 2013 Jul 24.

Syntéza 8 kohortových studií, zahrnuto celkem 1 554 332 žen

14 961 s Dg. karcinom prsu

576 po prodělaném IVF

RR 1,02; 95% CI 0,88-1,18

- **Gonadotrophin stimulation and risk of relapse in breast cancer**

A Fredriksson, E Rosenberg, Z Einbeigi, C Bergh, and A Strandell

Hum Reprod Open. 2021; 2021(1): hoaa061.

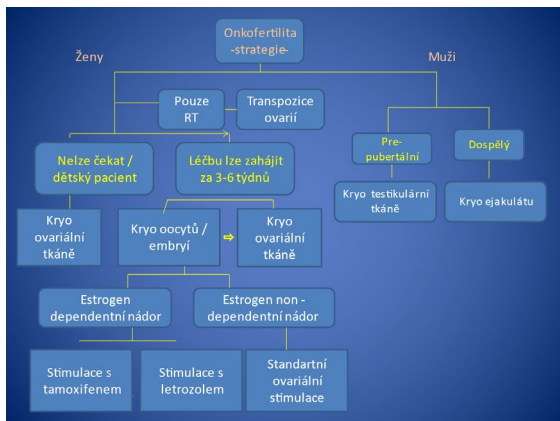
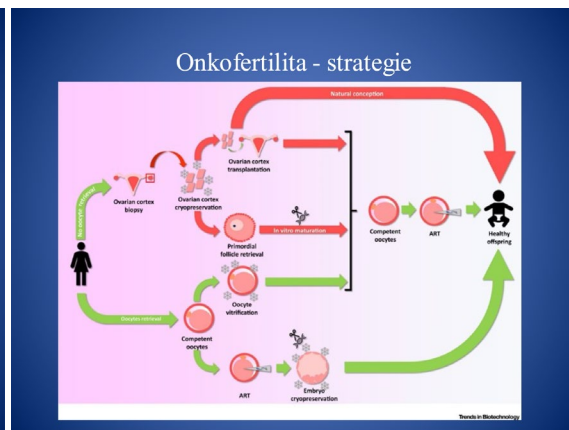
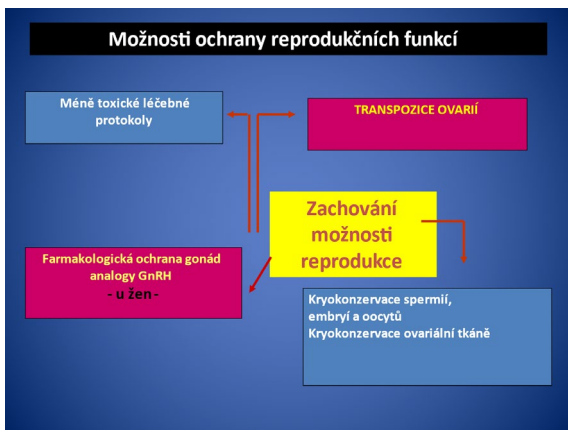
Published online 2021 Jan 16. doi: 10.1093/hropen/hoaa061

Retrospektivní kohortová studie 5 857 žen s anamnézou karcinomu prsu

337 s expozicí IVF stimulací (srovnání registrů AR, porodů a nádorů)

HR 0,70; 95% CI 0,39 - 1,45

Příloha 2:



- Po finalizaci zápisu 1.2.2023 prof. Tesařová dodává (e-mail):

Prosím jen opravit formulaci : Jako alternativa se jeví možnost přidání inhibitorů aromatázy (např. letrozol), který působí jako antiestrogen.

Letrozol, ani jiný inhibitor aromatázy, není skutečný antiestrogen, jen snižuje syntézu estrogenů, což je u premenopauzálních žen naopak kompenzováno zpětnou vazbou zvýšením jejich syntézy. To je také podkladem stimulace ovárií k produkci vlastních estrogenů. Proto jsou inhibitory aromatázy kontraindikovány v léčbě karcinomu prsu premenopauzálních žen. Aby nevznikl mylný dojem, že stimulace inhibitory aromatázy může působit zároveň léčivě u karcinomu prsu mladých žen. Je to jen jiná metoda stimulace ovárií s podporou produkce vlastních estrogenů.

Rozhodně nepůsobí jako antiestrogen.

- Prof. Melichar (e-mail):

Zcela souhlasím s prof. Tesařovou.

- Dr. Veselá v reakci na výše uvedené (e-mail)

V širším slova smyslu se inhibitory aromatázy (AIS) řadí mezi antiestrogeny, resp. mezi preparáty se silným antiestrogenním efektem. Tento efekt je zprostředkován inhibicí aromatázy, tedy enzymu konvertujícího ve steroidogenezi přeměnu androgenů na estrogény. Tento efekt nastává pochopitelně i u premenopausálních ovulujících žen a po podání AIS dochází k výraznému snížení hladin cirkulujících estrogenů. Jestliže jsou AIS podávány, efekt inhibice aromatázy trvá a cirkulující hladiny estrogenů přetrvávají na nízké úrovni, i když je zpětnovazebně zvýšená hladina FSH - a toto právě potřebujeme, abychom docílili růstu a zrání folikulů. Tedy cílem je dosáhnout uzrání oocytů s možností jejich následného odběru při nízkých hladinách estrogenů, což se nám právě díky AIS daří.

Je jasné, že k dosažení kompletní inhibice estrogenů v rámci terapie je u premenopausálních žen zapotřebí ještě doplnění léčby např. o GnRH analoga, ale **zde hovoříme o stimulaci ovulace v rámci prezervace budoucí fertility u žen s diagnostikovaným nádorem nebo u žen v riziku.**

Jde nám o to, abychom při stimulaci dosáhli snížení hladin cirkulujících estrogenů a podáváme AIS až například do zahájení farmakologické protekce v podobě podání depotních GnRH agonistů, nebo v případě, kdy je jejich úvodní flare-up efekt nežádoucí, přejít k agonistům skrze krátkodobou aplikaci GnRH antagonistů, jež žádný flare-up efekt nevykazují. A v rámci stimulace onko pacientek a žen v riziku se **v protokolu současně užívá právě i antagonistů GnRH, které ještě dále syntézu gonadotropinů a zprostředkovaně i steroidů výrazně snižují.**

Rovněž z kontraindikace užití preparátu (AIS) u specifické diagnózy v jednom oboru nelze dělat všeobecný závěr o funkci preparátu v rámci jiných užití včetně ovariální stimulace, kde podání inhibitorů aromatázy skutečně výrazně snižuje hladiny cirkulujících estrogenů.

Stejně tak tomu je v SPC u gonadotropinů, kde je dnes již naprosto anachronicky (a z pouhé forenzní opatrnosti) uvedena kontraindikace u ca prsu a jiných onko diagnóz, ačkoliv je již na základě četných provedených studií dnes jisté, že gonadotropiny lze bezpečně použít i v těchto případech.

Z textu vyplývá, že je zmíněno právě využití antiestrogenního efektu AIS při stimulaci žen s Ca či v riziku, nehovořilo se o terapii Bca a ten text je tudíž odborně správný a korektní.