

Zachování fertility u mladých patientek s karcinodem prsu včetně nosiček mutací v genech *BRCA1*, *BRCA2*

Martina Zimovjanová

Onkologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Zachování fertility u onkologických patientek neboli onkofertilita je relativně novým trendem. U patientek s karcinodem prsu s nesplněnými reprodukčními plány je možnost založení rodiny jeden ze zásadních parametrů kvality života po překonání onkologického onemocnění. Tento přehled si klade za cíl shrnout aktuální informace o možnostech zachování fertility u mladých nemocných. Dostupné a účinné možnosti pro zachování plodnosti zahrnují kryokonzervaci oocytů/embryí nebo kryokonzervaci ovariální tkáně. Při posuzování jednotlivých strategií je třeba pečlivě zvažovat charakteristiky pacientky, jejího onemocnění a typ léčby. Zachování ovariální funkce pomocí agonistů gonadotropin-releasing hormonu (GnRHa) během chemoterapie by mělo být nabízeno každé premenopauzální pacientce, která se obává vývoje předčasné ovariální insuficience, a to nezávisle na přání zachovat si plodnost. Současné dostupné výsledky potvrzují, že těhotenství, které vznikne po úspěšné léčbě karcinomu prsu, je bezpečné z hlediska dlouhodobých klinických výsledků pro ženu i pro dítě. Zachování plodnosti by mělo patřit mezi základní kameny multidisciplinární péče o mladou ženu s karcinodem prsu.

Klíčová slova: karcinom prsu, mutace v *BRCA1*, *BRCA2* genech, onkofertilita, kryoprezervace oocytů/embryí, těhotenství.

Preservation of fertility in young patients with breast cancer, including *BRCA1*, *BRCA2* mutation carriers

Preservation of fertility in cancer patients, also known as oncofertility, is a relatively new trend. For breast cancer patients with unfulfilled reproductive plans, the possibility of starting a family is a fundamental parameter of quality of life after overcoming cancer. This review aims to summarize current information on fertility preservation options for young patients. Available and effective options for preserving fertility include cryopreservation of oocytes/embryos or cryopreservation of ovarian tissue. When evaluating individual strategies, it is necessary to carefully consider the patient's characteristics, her disease, and the type of treatment. Preservation of ovarian function using gonadotropin-releasing hormone (GnRHa) agonists during chemotherapy should be offered to every premenopausal patient who is concerned about the development of premature ovarian insufficiency, regardless of her desire to preserve fertility. Currently, available results confirm that pregnancy that occurs after successful breast cancer treatment is safe in terms of long-term clinical outcomes for both the woman and the child. Fertility preservation should be one of the cornerstones of multidisciplinary care for young women with breast cancer.

Key words: breast cancer, mutations in *BRCA1*, *BRCA2* genes, oncofertility, cryopreservation of oocytes/embryos, pregnancy.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastěji diagnostikovaným maligním nádorem u žen v reprodukčním věku (1). Pokroky v systémové léčbě patientek s časným onemocněním s využitím chemoterapie, endokrinní terapie, cílené terapie a nově

také imunoterapie vedou ke zlepšení celkového přežití nemocných (2). Většina mladých žen je kandidátkami k léčbě chemoterapií, která negativně ovlivňuje kvalitu života v důsledku krátkodobých a dlouhodobých vedlejších účinků léčby (3).

Gonadotoxita je jedním z hlavních vedlejších účinků protinádorové léčby, způsobuje předčasnou ovariální insuficienci (POI) a souvisí s dalšími problémy, jako je sexuální dysfunkce, menopauzální symptomy a infertilita (4–6). Mezi rizikovými faktory neplodnosti hraje roli



MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.
Onkologická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha
martina.zimovjanova@vfn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):164-168
Článek přijat redakcí: 25. 4. 2023
Článek přijat k publikaci: 17. 5. 2023

věk ženy v době diagnózy karcinomu prsu, typ podávané chemoterapie a nepřímo také použití adjuvantní hormonální léčby po dobu 5–10 let (7). Riziko vývoje neplodnosti a nemožnost naplnit/dokončit reprodukční plány jsou nejčastějšími obavami u více než 50% patientek mladších 40 let s nově diagnostikovaným karcinodem prsu (2, 8). Navzdory vysokému zájmu patientek o těhotenství po léčbě karcinomu prsu je pouze část těchto nemocných referována k fertilitě zachovávacím výkonům (8, 9–12). Pravděpodobnost těhotenství u patientek po úspěšné léčbě karcinomu prsu je snižena (13), proto je nezbytné minimalizovat negativní dopad protinádorové léčby na reprodukční funkci. Dle mezinárodních guidelines je doporučeno nabídnout poradenství věnující se fertilitě a technikám zachovávacím plodnost všem patientkám s karcinodem prsu diagnostikovaným v reprodukčním věku (6, 14). Neřešení otázky fertility může vést k negativním konsekvencím v péči o nemocnou a k poklesu její adherence k adjuvantní hormonoterapii s nepříznivým dopadem na prognózu onemocnění (15–18). Průzkumy v řadě zemí odhalily významné mezery v povědomí o problematice onkofertility a suboptimální přístup k jednotlivým možnostem zachování fertility u mladých žen (19–23). Přibližně polovina lékařů, kteří se zabývají terapií patientek s karcinodem prsu, nikdy s nemocnými nekonžultovali otázky zachování fertility nebo těhotenství po úspěšné onkologické léčbě (20, 21).

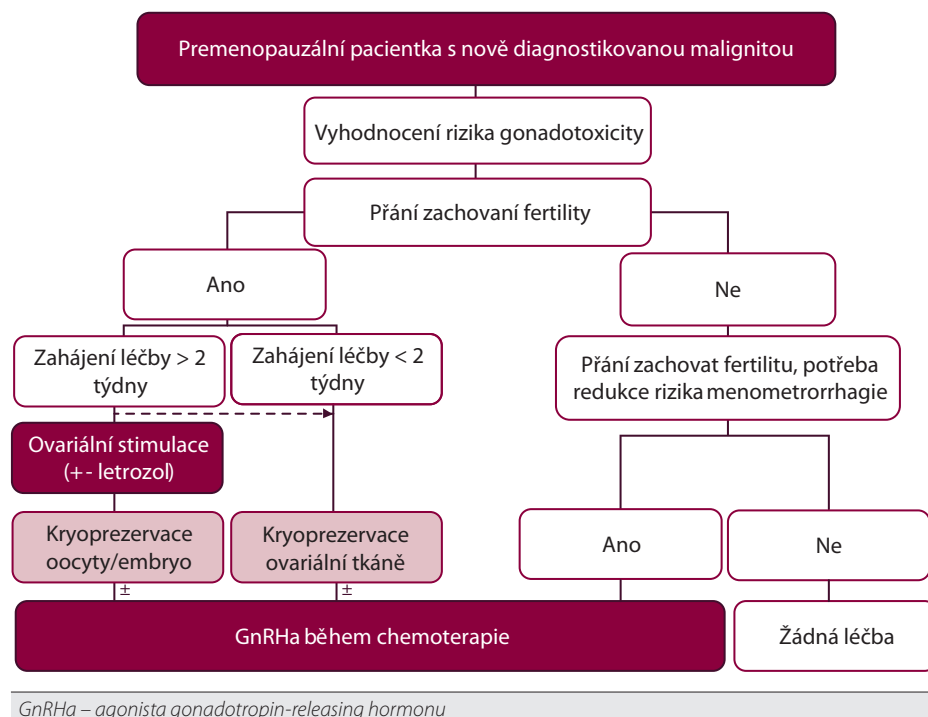
Tento přehled si klade za cíl shrnout aktuální informace o dostupných možnostech vedoucích k zachování fertility mladých žen s diagnózou karcinomu prsu a zdůraznit význam multidisciplinární spolupráce onkologů a odborníků zabývajících se reprodukční medicínou.

Možnosti zachování fertility

Aktuální mezinárodní guidelines (ESMO, ESHRE) doporučují komplexní poradenství týkající se onkofertility všem nemocným v reprodukčním věku s jakýmkoli typem nádorového onemocnění, a to co nejdříve po stanovení diagnózy před zahájením systémové protinádorové terapie (obrázek 1) (6, 14).

Prvním důležitým krokem poradenství je odhad rizika gonadotoxicity v souvislos-

Obr. 1. Algoritmus postupů vedoucích k zachování plodnosti/funkce vaječníků u patientek s nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním (modifikováno dle ESMO guidelines; 2020)



ti s navrhovanou protinádorovou terapií. Je třeba zohlednit faktory týkající se pacientky i faktory týkající se nemoci/léčby, přičemž věk nemocné v době diagnózy a typ terapie jsou nejdůležitějšími parametry. Několik klinických studií hodnotilo použití sérových hladin anti-Müllerova hormonu (AMH) před, během a po onkologické léčbě k odhadu vlivu jednotlivých protinádorových léčebných postupů na ovariální rezervu (24). Zatímco gonadotoxicita standardní chemoterapie založené na antracyclinech a/nebo taxanech je dobře známa, stále chybí údaje o dopadu většiny cílených terapií a imunoterapie, které jsou k dispozici nebo vstupují do klinické praxe u patientek

s časným karcinodem prsu (tabulka 1) (25). Anti-HER2 terapie se zdá být poměrně bezpečná (26–29), zatímco adjuvantní hormonoterapie má nepřímý negativní dopad na ovariální rezervu s ohledem na délku jejího podávání po dobu 5 až 10 let s následným stárnutím vaječníků (6, 7).

Dalším faktorem, který může ovlivnit předčasné ovariální selhání, je přítomnost zárodečných patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2* (30). Kontroverzní výsledky přineslo několik studií zabývajících se otázkou, zda mohou být zárodečné mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* spojeny se sníženou ovariální rezervou u patientek s karcinodem

Tab. 1. Vyhodnocení gonadotoxicity onkologické léčby u patientek s karcinodem prsu (modifikováno dle ESHRE guidelines; 2020)

Riziko terapií indukované gonadotoxicity u karcinomu prsu	
Výše rizika	Typ protinádorové léčby
Vysoké riziko (> 80%)	■ Cyklofosamid-based režimy (s antracykliny a/nebo taxany: EC/AC samostatně nebo následně s T/P, TC) u patientek ≥ 40 let
Střední riziko (20–80%)	■ Cyklofosamid-based režimy (s antracykliny a/nebo taxany: EC/AC samostatně nebo následně s T/P, TC) u patientek 30–39 let
Nízké riziko (< 20%)	■ Cyklofosamid-based režimy (s antracykliny a/nebo taxany: EC/AC samostatně nebo následně s T/P, TC) u patientek ≤ 30 let ■ Weekly paclitaxel + trastuzumab
Velmi nízké nebo žádné riziko	■ Anti-HER2 cílená léčba: trastuzumab, lapatinib a T-DM1 (?) ■ Tamoxifen
Neznámé riziko	■ Většina cílené léčby (monoklonální protilátky, konjugáty protilátky s cytostatikem a tyrosinkinázové inhibitory) ■ Imunoterapie

EC/AC – epirubicin, doxorubicin, cyklofosamid, T – docetaxel, P – paclitaxel

prsu již před zahájením léčby (31–36). V publikované metaanalýze byly hodnoceny rozdíly v hodnotách AMH před léčbou u 828 pacientek, u 250 nemocných byly přítomny zárodečné patogenní varianty v *BRCA* genech (37). Zahrnuta byla čtyři centra hodnotící pacientky s diagnózou karcinomu prsu a jedno centrum se zdravými nosičkami zárodečných *BRCA* mutací. U nosiček mutací v *BRCA* genech byly pozorovány významně nižší hodnoty AMH ve srovnání s kontrolní skupinou (o 23 % nižší; $P = 0,02$). Tento rozdíl přetrvával i při vyloučení zdravých *BRCA* nosiček (o 25 % nižší; $P = 0,003$). Publikovaná data prokázala nižší hodnoty AMH u žen s mutacemi v *BRCA1* genu v porovnání s kontrolní skupinou (o 33 % nižší; $P = 0,004$), zatímco u žen s *BRCA2* mutacemi nebyl pozorován žádný rozdíl (o 7 % nižší; $P = 0,64$) (37). K jednoznačnému posouzení vlivu patogenních mutací v *BRCA* genech na ovariální rezervu a na léčbou indukovanou gonadotoxicitu je potřeba získat více informací, také s ohledem na dostupnost cílené léčby PARP inhibitory (olaparibem) u vysoce rizikových *BRCA* pozitivních pacientek s časným karcinodem prsu (38). **BRCA** nosičkám v České republice lze nabídnout preimplantační genetickou diagnostiku (PGD).

Kryokonzervace oocytů/embryí

Kryokonzervace oocytů a/nebo embryí je metodou první volby u mladých pacientek s karcinodem prsu, které si přejí zachovat plodnost (6, 14). Tato možnost by měla být nabídnuta preferenčně ženám ve věku ≤ 40 let při stanovení diagnózy; kryokonzervace by měla být dokončena před zahájením systémové protinádorové léčby (6, 39).

Pro tuto techniku je vyžadována kontrolovaná hyperstimulace ovulace, následovaná punkcí a sběrem zralých oocytů. Po odběru jsou zralé oocyty/oplodněná embrya kryokonzervována obvykle pomocí vitrifikace (40, 41). Pomocí protokolů „random start-náhodného začátku“ lze stimulaci vaječníků zahájit kdykoli během menstruačního cyklu (6, 14). Úspěch kryokonzervace vajíček/embryí je závislý na počtu vajíček, které byly po stimulaci vaječníků získány, což přímo souvisí s ovariální rezervou a s věkem pacientky v době zákroku (42). Předpokládaná pravděpodobnost narození živého dítěte z kryokonzervovaných vajíček

po jednom cyklu stimulace je $> 40\%$ u žen mladších 35 let. Odlišná je situace u pacientek starších 35 let, kdy pravděpodobnost narození živého dítěte je $< 30\%$, s výrazně sníženou pravděpodobností úspěchu po dosažení věku 40 let (43, 44). Nutno také připomenout legislativní aspekty při rozhodování mezi variantou kryokonzervace embryí a oocytů. Kryokonzervace embryí má sice lepší výsledky, ale má i nevýhody – žena ztrácí svou reprodukční autonomii, embrya jsou majetkem páru.

V roce 2018 byla publikována prospektivní kohortová studie, která srovnávala účinnost vitrifikace vajíček s metodou transplantace ovariální tkáně u žen podstupujících gonadotoxickou léčbu (45). V souboru 49 pacientek, které využily vlastní vitrifikovaná vajíčka, 20 žen otěhotnělo (41 %), zatímco úspěšnost transplantace ovariální tkáně dosáhla pouze 27 % (45). Oktay a spol. publikovali výsledky studie se stimulací vaječníků letrozolem u pacientek před zahájením (neo)adjuvantní chemoterapie. V souboru 131 nemocných s karcinodem prsu podstoupilo 33 žen 40 pokusů o přenos embryí, které vedly k 18 těhotenstvím a 25 narozením živého dítěte. Míra těhotenství (61 %) byla srovnatelná s výsledky, které se očekávají u zdravých žen podstupujících in vitro fertilizaci (46). Metaanalýza autorů Arecca a spol. se zabývala bezpečností kontrolované stimulace vaječníků (COS) (47). Do této metaanalýzy bylo zahrnuto celkem 15 studií ($n = 4\,643$ pacientek). 11 studií uvádělo výsledky u nemocných, které podstoupily COS při diagnóze karcinomu prsu před zahájením chemoterapie, zatímco 4 studie zahrnovaly bezpečnost technik asistované reprodukce (ART) po dokončení protinádorové léčby. Ve srovnání s pacientkami, které při diagnóze karcinomu prsu fertilitu zachovávající postupy nepodstoupily, měly pacientky s kontrolovanou stimulací ovarií snížené riziko recidivy (RR 0,58; 95 % CI 0,46–0,73) a úmrtnosti (RR 0,54; 95 % CI 0,38–0,76). Nebyly pozorovány žádné rozdíly v přežití bez výskytu události (EFS) (HR 0,76; 95 % CI 0,55–1,06). U žen s hormonálně pozitivním onemocněním, které podstoupily COS (počet studií: 2; $n = 355$ pacientek), byly dokonce pozorovány lepší výsledky v parametru EFS (HR 0,36; 95 % CI 0,20–0,65) (47). Výsledky metaanalýzy je třeba interpretovat s opatrností vzhledem k malé

uvedeným limitacím. Většina zahrnutých studií byly retrospektivní kohortové studie s možným selekčním bias (výběr pacientek s příznivými prognostickými charakteristikami) a s krátkou dobou sledování (část studií s follow-up < 5 let). Navzdory těmto omezením se jedná o povzbudivé výsledky pro mladé pacientky s karcinodem prsu, které chtějí podstoupit kryokonzervaci oocytů/embryí, dokonce i v případě hormonálně pozitivního onemocnění (47). K ovlivnění nárůstu koncentrace sérových hladin estradiolu během protokolu kontrolované ovariální stimulace je u pacientek s karcinodem prsu vhodné podat letrozol v dávce 5 mg/den od 1. dne stimulace s cílem snížit hladiny estradiolu bez negativního vlivu na účinnost metody (48).

Kryokonzervace ovariální tkáně

Kryokonzervace ovariální tkáně je alternativní strategií pro zachování fertility a ovariální funkce před zahájením gonadotoxické léčby v situaci, kdy není možné provést kryokonzervaci oocytů/embryí (6, 14). Tato technika nevyžaduje kontrolovanou ovariální stimulaci a protinádorová léčba může být zahájena velmi krátce po provedení procedury (6, 14, 49).

Kryokonzervace ovariální tkáně spočívá v provedení biopsie kůry obou vaječníků nebo podstoupení jednostranné ovairektomie laparoskopickou technikou s následnou kryokonzervací tkáně (50, 51). Jakmile je protinádorová léčba dokončena, může být provedeno rozmrazení a následná transplantace ovariální tkáně kdykoli, pokud nedojde k samovolnému obnovení ovariální funkce nebo k přirozenému početí (6). Hlavními faktory ovlivňujícími úspěšnost techniky jsou zkušenosti laboratoře s kryokonzervací tkáně a věk pacientky při stanovení diagnózy. Kryokonzervace se provádí metodou „slow freezing“. Tato technika by měla být prováděna pouze v centrech s odpovídající odborností, aby se maximalizovala úspěšnost celé procedury. Operace vaječníků může být provedena místně a tkáň transportována do centrální laboratoře. Kryokonzervace vaječnickové tkáně je jedinou možností zachování fertility u prepubertálních dívek, nedoporučuje se ve věku > 36 let a u žen s hodnotami AMH $< 0,5$ ng/l (52). Celosvětově vedla kryokonzervace vaječnickové tkáně k porodu cca 200 dětí s od-

hadovanou úspěšností živého porodu 40 % na pacientku. Přibližně polovina těhotenství vznikla přirozeným početím a třetina pomocí asistované reprodukce. U pacientek s časným karcinomem prsu se předpokládá velmi nízké riziko maligní kontaminace transplantované ovariální tkáně a také nízké riziko chirurgických komplikací spojených s tímto výkonem (6, 14, 49). Otázku bezpečnosti této strategie je nutno zvažovat u pacientek se zárodečnými mutacemi v genech *BRCA1*, *BRCA2*, u kterých je zvýšeno riziko karcinomu vaječníků (53); postup nutno řešit individuálně a dodržovat přísná kritéria pro transplantaci (54).

Dočasné potlačení funkce vaječníků pomocí agonistů gonadotropin-releasing hormonu (GnRHa) během chemoterapie

Použití GnRHa během chemoterapie má zajistit dočasné potlačení funkce vaječníků (farmakologická ochrana). Cílem této strategie je snížení rizika předčasné menopauzy a s ní souvisejících endokrinních vedlejších účinků. Tuto možnost lze nabídnout všem premenopauzálním ženám (cca do 45 let), které chtějí řešit zachování funkce vaječníků během chemoterapie. Podávání GnRHa není považováno za samostatnou metodu k zachování plodnosti, nenahrazuje jiné, účinnější metody. Pacientce, která zvažuje možnost těhotenství po léčbě karcinomu prsu, lze doporučit podávání GnRHa společně s provedením kryokonzervace oocytů/embryí (6, 14, 55). Metaanalýza 5 randomizovaných klinických studií u 873 pacientek s karcinomem prsu prokázala účinnost a bezpečnost použití GnRHa během chemoterapie (56). Podání GnRHa při chemoterapii vedlo k významnému snížení míry předčasné ovariální insuficience (z 30,9 % na 14,1 %; OR 0,38; 95 % CI 0,26–0,57). Tento efekt byl pozorován u všech pacientek bez ohledu na věk, stav hormonálních receptorů, typ a délku podávání chemoterapie. Byl zaznamenán vyšší počet těhotenství po léčbě ve skupině žen léčených GnRHa a chemoterapií ve srovnání s těmi, které byly léčeny pouze chemoterapií (37 % vs. 20 %; incidence RR 1,83; 95 % CI 1,06–3,15) (56). Neprokázal se statistický rozdíl v parametrech přežití bez onemocnění (DFS) (HR 1,01; 95 % CI 0,72–1,42)

ani rozdíl v celkovém přežití (OS) (HR 0,67; 95 % CI 0,42–1,06). Konzistentní bezpečnostní údaje byly publikovány v recentní finální analýze velkých randomizovaných studií fáze III SOFT a TEXT. Tyto studie zkoumaly efektivitu přidání GnRHa k adjuvantní endokrinní terapii u premenopauzálních žen s hormonálně pozitivním karcinomem prsu. Závěry studií doporučují u premenopauzálních pacientek dle výše jejich rizika podávat GnRHa po dobu až 5 let jako součást adjuvantní hormonoterapie (57, 58).

Těhotenství po léčbě karcinomu prsu

Cílem zachování plodnosti je zvýšení šancí na těhotenství u pacientek po onkologické léčbě. Řada mladých žen s karcinomem prsu má přání otěhotnět po ukončení terapie, nicméně pravděpodobnost další gravidity je snížena o 60 % ve srovnání se skupinou zdravých žen (RR 0,40; 95 % CI 0,32–0,49) (13). Nedostatečné poradenství na téma onkofertility a omezený přístup ke strategiím zaměřeným na zachování plodnosti mohou být považovány za jedno z možných vysvětlení. Mnoho pacientek i část zdravotníků má obavy z možného negativního dopadu předchozí expozice cytostatik na těhotenství/dítě a z vlivu gravidity na léčebné výsledky nemocných s karcinomem prsu (19).

Lambertini a spol. publikovali systematické review a metaanalýzu 39 klinických studií, která prokázala, že pacientky s těhotenstvím po léčbě karcinomu prsu dosahují lepších klinických výsledků v parametrech přežití bez onemocnění (DFS) (HR 0,73; 95 % CI 0,56–0,94) i celkového přežití (OS) (HR 0,56; 95 % CI 0,46–0,67) ve srovnání s ženami s karcinomem prsu bez následného těhotenství (13). Tento přínos byl pozorován bez ohledu na charakteristiky pacientek (např. *BRCA* status), charakteristiky a rozsah nádoru (exprese hormonálních receptorů, postižení uzlin), typ podané léčby, načasování a výsledek těhotenství. Analýza také uvádí obecné bezpečnostní údaje o narozených dětech. Nebyl zaznamenán významně zvýšený výskyt vrozených vad ve srovnání s těhotenstvím u zdravých žen v běžné populaci. Nicméně u pacientek po onkologické léčbě karcinomu prsu byl zaznamenán zvýšený výskyt předčasného porodu (OR 1,45; 95 %

CI 1,11–1,88), porodů sekcí (OR 1,14; 95 % CI 1,04–1,25) a nízké porodní hmotnosti novorozenců (OR 1,50; 95 % CI 1,31–1,73) (13).

První výsledky klinické studie POSITIVE (NCT02308085) byly prezentovány na loňské prosincové konferenci v San Antoniu (SABCC 2022). Jedná se o prospektivní studii, jejímž cílem je posoudit bezpečnost dočasného přerušení adjuvantní hormonální léčby v prvních 5 letech a úspěšnost těhotenství včetně zdravotního stavu narozených dětí (59). Do studie mohly být zařazeny premenopauzální nemocné s hormonálně pozitivním časným karcinomem prsu do 42 let, které si přály otěhotnět a byly léčeny adjuvantní hormonoterapií po dobu nejméně 18 měsíců a maximálně 30 měsíců. Primárním cílem studie bylo vyhodnocení intervalu bez karcinomu prsu (breast cancer-free interval, BCFI). Sekundární cíle studie zahrnovaly vyhodnocení počtů těhotenství a výsledky zdravotního stavu narozených dětí. Počet vrozených vývojových vad byl nízký (2 %) a nebyl jasně spojen s expozicí léčbě. V době této analýzy pokračovalo 76,3 % pacientek v hormonální terapii. Předběžné výsledky studie POSITIVE jsou povzbudivé z pohledu bezpečnosti dočasného přerušení hormonoterapie při těhotenství u pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu, další výsledky s delším mediánem sledování jsou s napětím očekávány.

Mezi faktory, které ovlivňují úspěšnost otěhotnění, se uvádí mladší věk ženy, nuliparita a absence adjuvantní endokrinní terapie. Zájem o budoucí těhotenství přetrvává po dobu > 5 let, těhotenství jsou zaznamenávána i u pacientek, které původně graviditu neřešily, ani neuskutečnily pokus o otěhotnění (60). Tato pozorování podporují význam komunikace postupů zachovávajících fertilitu a řešení otázky vhodné metody antikoncepce u mladých pacientek s karcinomem prsu.

Závěry

Pro všechny odborníky zapojené do péče o mladé ženy s karcinomem prsu je důležité orientovat se v problematice postupů zachovávajících fertilitu při onkologické léčbě. S pacientkami je třeba sdílet informace o rizicích vzniku ovariální insuficience/infertility při systémové onkologické léčbě. Zároveň je prio-

ritní informovat včas ženy o možnostech, jak plodnost a/nebo funkci vaječníků zachovat. Problematika onkofertility vyžaduje úzkou spolupráci mezi onkology a specialisty prac-

višť reprodukční medicíny. Zachování fertility by mělo patřit mezi základní předpoklady komplexní a kvalitní multidisciplinární péče o premenopauzální pacientku s karcinomem

prsu. Možnost mít vlastní děti je obrovská motivace a naděje pro mladé ženy, které se ocitly v těžké životní situaci vzhledem k nečekané diagnóze karcinomu prsu.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
2. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 5th international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33(11):1097-1118 S0923753422018580. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007.
3. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3308-3314. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8013.
4. Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, et al. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(4):243-252. doi: 10.1097/CCO.0000000000000380.
5. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):386-405. doi: 10.1093/jnci/djr541.
6. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and posttreatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006.
7. Razeti MG, Spinaci S, Spagnolo F, et al. How I perform fertility preservation in breast cancer patients. *ESMO Open.* 2021;6(3). doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100112.
8. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1151-1156.
9. Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERTility (PREFER) study. *Breast.* 2018;41:51-56. doi: 10.1016/j.breast.2018.06.012.
10. Blondeaux E, Massarotti C, Fontana V, et al. The PREgnancy and FERTility (PREFER) study investigating the need for ovarian function and/or fertility preservation strategies in premenopausal women with early breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11. doi: 10.3389/fonc.2021.690320.
11. McCarter K, Stewart J, Gordhandas S, et al. The use of fertility preservation services for cancer patients: a single institution experience. *F&S Reports.* 2022;3(4):349-354 S2666334122000800. doi: 10.1016/j.xfre.2022.08.001.
12. Duraes M, Rathat G, Bringer-Deutsch S, et al. Fertility preservation in patients of childbearing age treated for breast cancer: A nationwide cohort study. *Breast.* 2022;64:121-126. doi: 10.1016/j.breast.2022.05.006.
13. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(29):3293-3305. doi: 10.1200/JCO.21.00535.
14. Anderson RA, Amant F, et al. The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052. doi: 10.1093/European/hoaa052.
15. Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer.* 2012;48(13):1939-1946. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.004.
16. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, et al. Serum detection of nonadherence to adjuvant tamoxifen and breast cancer recurrence risk. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2762-2772. doi: 10.1200/JCO.19.01758.
17. Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, et al. Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10):djv202. doi: 10.1093/jnci/djv202.
18. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):529-537. doi: 10.1007/s10549-010-1132-4.
19. Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast.* 2018;42:41-49. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.099.
20. Khan SZ, Arecco L, Villarreal-Garza C, et al. Knowledge, practice, and attitudes of physicians in low- and middle-income countries on fertility and pregnancy-related issues in young women with breast cancer. *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100153. doi: 10.1200/GO.21.00153.
21. Kassem L, Mellas N, Tolba M, et al. Awareness and practices of Arab oncologists towards oncofertility in young women with cancer. *ecancer.* 2022;16:1388. doi: 10.3332/ecancer.2022.1388.
22. Ayuandari S, Khasanah N, Riyanti I, et al. Current awareness and attitude toward fertility preservation in Indonesia: a nationwide survey among health-care providers. *J Hum Reprod Sci.* 2021;14(1):81. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_239_20.
23. García A, Candás G, Bemí A, et al. Survey of professionals on breast cancer, fertility preservation and pregnancy in Argentina. *ecancer.* 2021;15:1183. doi: 10.3332/ecancer.2021.1183.
24. Anderson RA, Cameron D, Clatot F, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2022;28(3):417-434. doi: 10.1093/humupd/dmac004.
25. Lambertini M, Marrocco C, Spinaci S, et al. Risk of gonadotoxicity with immunotherapy and targeted agents remains an unsolved but crucial issue. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(7):e13779. doi: 10.1111/eci.13779.
26. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer.* 2010;116(4):791-798. doi: 10.1002/cncr.24835.
27. Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al. Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(1):86-94. doi: 10.1093/jnci/djy094.
28. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, et al. Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(3):589-596. doi: 10.1007/s10549-015-3426-z.
29. Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N, et al. Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(1):103-110. doi: 10.1007/s10549-021-06267-8.
30. Vuković P, Peccatori FA, Massarotti C, et al. Preimplantation genetic testing for carriers of BRCA1/2 pathogenic variants. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;157. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103201.
31. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA doublestrand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2013;5(172). doi: 10.1126/scitranslmed.3004925.
32. van Tilborg TC, Broekmans FJ, Pijpe A, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause? *Menopause.* 2016;23(8):903-910. doi: 10.1097/GME.0000000000000633.
33. Johnson L, Sammel MD, Domchek S, et al. Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril.* 2017;107(5):1256-1265.e6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.016.
34. Gunnala V, Fields J, Irani M, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril.* 2019;111(2):363-371. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.014.
35. Michaelson-Cohen R, Mor P, Srebnik N, et al. T. BRCA mutation carriers do not have compromised ovarian reserve. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(2):233-237. doi: 10.1097/IGC.0000000000000058.
36. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2018;29(1):237-243. doi: 10.1093/annonc/mdx639.
37. Turan V, Lambertini M, Lee DY, et al. Association of Germline BRCA pathogenic variants with diminished ovarian reserve: a meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):2016-2024. doi: 10.1200/JCO.20.02880.
38. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2- mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
39. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1657-1665. doi: 10.1056/NEJMr1614676.
40. Lambertini M, Pescio MC, Viglietti G, et al. Methods of controlled ovarian stimulation for embryo/oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2017;2(1):47-59. doi: 10.1080/23809000.2017.1270760.
41. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2011;96(2):277-285. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.030.
42. von Wolff M, Bruckner T, Strowitzki T, et al. Fertility preservation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases – an analysis of 992 stimulations. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(9):1713-1719. doi: 10.1007/s10815-018-1227-0.
43. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, et al. Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2871-2873. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.054.
44. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2018;33(12):2222-2231. doi: 10.1093/humrep/dey321.
45. Diaz-Garcia C, Domingo J, García-Velasco JA, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2018;109(3):478-485.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.018.
46. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2424-2429. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3723.
47. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022;37(5):954-968. doi: 10.1093/humrep/deac035.

Další literatura u autorky a na www.onkologics.cz