

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 karcinomem 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 karcinomem 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 karcinomem 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 ovarii 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 karcinomem 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 karcinomem 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-