

Gravidita po onkologickej liečbe

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

Za posledné štyri desaťročia pozorujeme trend posunu materstva do vyššieho veku. Ak vezmeme do úvahy incidenciu malignít stúpajúcu s vekom, na jednej strane to znamená nárast žien diagnostikovaných v čase gravidity a na druhej strane nárast mladých žien túžiacich stať sa matkami po predchádzajúcej onkologickej liečbe. Vo všeobecnosti platí, že vylicené pacientky s onkologickou diagnózou majú v porovnaní so všeobecnou populáciou žien nižšie percento úspešných gravidít. U žien s karcinómom prsníka je šanca na úspešné tehotenstvo najnižšia, takmer o 70 % nižšia v porovnaní s bežnou populáciou žien. Verí sa, že ide o sekundárny následok gonadotoxikkej chemoterapie, prolongovanej terapie tamoxifénom pri HR+ (hormonálne receptory pozitívnom) karcinóme prsníka a všeobecne mylnej predstave zvýšeného rizika rekurencie karcinómu prsníka po gravidite. Okrem diagnózy karcinómu prsníka neboli stanovené žiadne obmedzenia v súvislosti s bezpečnosťou gravidity po onkologickej liečbe. Viaceré štúdie a metaanalýza poukázali na bezpečnosť gravidity u pacientok s karcinómom prsníka, ak nie lepšiu prognózu týchto žien. Neexistuje optimálny čas, kedy otehotnieť, ale je zmysluplné oddialiť graviditu o dva roky po stanovení diagnózy z dôvodu možnosti návratu adekvátnej funkcie vaječníkov ako i prekonania najvyššieho rizika skorej recidívy karcinómu prsníka. Vek je najdôležitejší determinant chemoterapiou a rádioterapiou-indukovanej ovariálnej dysfunkcie. Z ďalších ovplyvňujúcich faktorov je to použitie alkylčných látok, totálna dávka cytostatík, polia ako i dávka pelvickej rádioterapie. Súčasné použitie agonistov gonadotropín-uvolňujúceho hormónu (GnRHa) s chemoterapiou v metaanalýze 12 randomizovaných štúdií u pacientok s karcinómom prsníka preukázalo dvojnásobný počet gravidít bez oslabenia primárnych cieľov, ale nepotvrdilo sa u pacientok s lymfómom. Kryoprezervácia embrya a oocytov zostáva stále hlavnou metódou zachovania ženskej fertility. Zmrazenie tkaniva vaječníkov je ešte stále experimentálnou metódou.

Kľúčové slová: gravidita, onkologická liečba, neskorá toxicita, agonisty gonadotropín-uvolňujúceho hormónu, predčasná ovariálna insuficiencia, amenorea, fertilita, karcinóm prsníka, lymfóm, kryoprezervácia

Pregnancy after cancer treatment

Over the past four decades, there has been a rising trend of delaying childbearing. Given that cancer incidence increases with age, on one hand there are more women diagnosed during pregnancy and on the other hand there is an increasing number of women desiring pregnancy following cancer diagnosis. In general, cancer survivors have reduced rates of pregnancy compared with general population. Women with breast cancer have the lowest chance of pregnancy, which is nearly 70 % lower compared to general population. This is believed to be secondary to gonadotoxic chemotherapy, prolonged use of tamoxifen in patients with HR+ breast cancer and also general misconception that pregnancy could stimulate cancer recurrence. Apart from breast cancer, no reservations were made regarding the safety of pregnancy following cancer. Neonatal outcomes in women with prior history of cancer are comparable with general population. Several studies and meta-analysis having shown that pregnancy after breast cancer is safe, if not associated with better outcome. There is no particular optimal time-point of becoming pregnant following cancer diagnosis. In breast cancer patient, it is reasonable to postpone pregnancy for 2 years following diagnosis to allow resumption of adequate ovarian function and to overcome the frame associated with relatively high risk of recurrence. Age is the most important determinant of chemotherapy or radiotherapy-induced ovarian dysfunction. Other influencing factors are the use of alkylating agents, total dose of cytostatics, fields and dosage of pelvic radiotherapy. The concomitant use of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) with chemotherapy in meta-analysis of 12 randomized trials in patients with breast cancer showed doubling of pregnancy rate without compromising cancer endpoints, but it does not work for lymphoma patients. Embryo and oocyte cryopreservation is the main method to preserve female fertility, while freezing ovarian tissue, is still experimental.

Key words: pregnancy, cancer treatment, long-term toxicity, gonadotropin-releasing hormone agonists, premature ovarian insufficiency, amenorea, fertility, breast cancer, lymphoma, cryopreservation

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):190-198

Úvod

Za posledné štyri desaťročia pozorujeme trend posunu materstva do vyššieho veku (1). Ak vezmeme do úvahy incidenciu malignít stúpajúcu s vekom, zvyšujúci sa počet prvoroďčiek po 35. roku života, na jednej strane znamená nárast žien diagnostikovaných v čase gravidity a na druhej strane nárast

mladých žien túžiacich stať sa matkami po predchádzajúcej onkologickej liečbe (2).

Diagnóza malignity je počas gravidity zriedkavá, odhadovaná incidencia sa uvádza na úrovni 1/1 000 gravidných žien. V tehotenstve sa najčastejšie stretávame s diagnózou karcinómu prsníka, melanómu a nádorov krčnej oblasti,

ktoré sú nasledované hematologickými malignitami (3).

Karcinóm prsníka je najčastejší zhubný nádor u žien, pričom približne 25 % žien s karcinómom prsníka je diagnostikovaných v premenopauzálnom veku, 12 % žien je mladších ako 45 rokov a približne 1,9 % žien je vo veku 20 až 34 rokov (4 – 5).

Väčšina mladých žien vyžaduje systémovú liečbu vrátane chemoterapie, ktorá na jednej strane vedie k dlhodobému prežitiu týchto pacientok, ale na strane druhej môže spôsobiť akútne i chronické nežiaduce následky liečby, ktoré zahŕňajú i predčasnú ovariálnu insuficienciu (POI) a s ňou súvisiace riziko zníženej fertility (6 – 7).

Vo všeobecnosti platí, že vyliečené pacientky s onkologickou diagnózou otehotnejú v porovnaní so všeobecnou populáciou žien v nižšom percente (8). Percento gravidít u vyliečených onkologických pacientok s ohľadom na vek, stupeň vzdelania a predchádzajúce tehotenstvá je celkovo o 40 % nižšie v porovnaní s bežnou populáciou žien. Toto percento úzko súvisí s diagnostikovanou malignitou – u žien s melanómom, respektíve karcinómom štítnej žľazy je vysoké a porovnateľné s bežnou populáciou (graf 1).

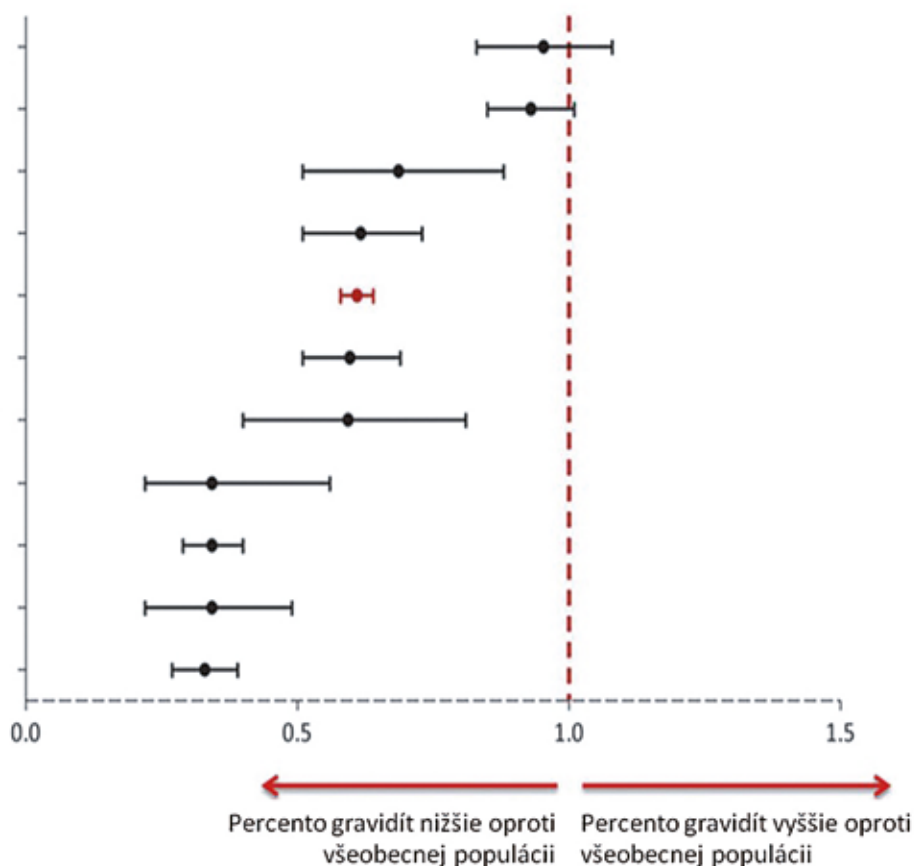
U žien s karcinómom prsníka je šanca na tehotenstvo spomedzi onkologických pacientok najnižšia, takmer o 70 % nižšia v porovnaní s bežnou populáciou. Verí sa, že ide o sekundárny následok gonadotoxickéj chemoterapie, prolongovanej terapie tamoxifénom pri HR+ (hormonálne pozitívnom) karcinóme prsníka a všeobecne mylnej predstave zvýšeného rizika rekurencie karcinómu prsníka po gravidite.

Veľký počet mladých žien s karcinómom prsníka skutočne trpí predčasnou ovariálnou insuficienciou v závislosti od veku v čase stanovenia diagnózy, typu ako i celkovej dávky použitej chemoterapie (9). Okrem straty fertility vedie POI k subjektívnym (návaly tepla, potenie, poruchy spánku, strata libida) a objektívnym (osteoporóza, kardiovaskulárne príhody, genitálna atrofia, strata mentálnej výkonnosti, kognitívna dysfunkcia, zmeny nálad, dyspareunia, strata vitality) symptómom menopauzy, ktoré negatívne ovplyvňujú krátkodobú i dlhodobú kvalitu života vyliečených žien (10).

Aj u žien, u ktorých sa obnoví menštruačný cyklus, existuje riziko infertility z dôvodu nepriaznivého vplyvu chemoterapie na ovariálnu rezervu (11).

Pochybnosti z možnej straty ovariálnej funkcie môžu viesť k úzkosti, emocionálnemu napätiu a zníženiu kvality života mladých žien a v neposlednom rade môžu ovplyvniť i terapeutické rozhodnutie u signifikantného percenta pacientok v čase stanovenia diagnózy karcinómu prsníka (12).

Graf 1. Percento gravidít u pacientok s onkologickou diagnózou a všeobecnou populáciou (8)



Dodnes neexistujú žiadne overené metódy, respektíve odporúčania, ktoré by jednoznačne dokázali efektívne zachovať ovariálne funkcie týchto mladých žien. Napriek tomu poznaním rizikových faktorov dokážeme ženám poskytnúť viaceré fertilitu-zachovávajúce postupy vrátane konzervatívnych onkologických postupov liečby, kryoprezervácie oocytov a embrya, respektíve ovariálneho tkaniva. Prezervácia embrya a oocytov je dokázanou fertilitu-zachovávajúcou technikou, ktorá je celosvetovo akceptovaná. Zber oocytov, *in vitro* fertilizácia (IVF), kryoprezervácia embryí a následná implantácia po onkologickej liečbe prinášajú najvyššie percento úspešných gravidít. Oneskorenie začatia onkologickej liečby však nie je akceptovateľné pre všetky pacientky. Ovariálna stimulácia, počas ktorej hladiny estrogénov dosahujú suprafyziologické hodnoty, môže potenciálne viesť i k stimulácii hormonálnych receptorov malígnych buniek pri hormonálne pozitívnych tumoroch ako i k nepriamemu mitogénnemu efektu pri hormonálne negatívnych tumoroch a tým k nepriaznivému vplyvu na prognózu týchto pacientok. U mladých žien bez partnera môže byť

alternatívou kryoprezervácia nezrelých oocytov. Kryoprezervácia ovariálneho tkaniva, resp. celého ovária, ktorá nevyžaduje prostredie s elevovanými hormonálnymi hladinami, je experimentálnou metódou. Tieto metódy vzhľadom na možné okultné nádorové bunky v ováriách nie sú vhodné v prípade BRCA mutovaných žien (13).

Celkový počet primordiálnych folikulov je stanovený už počas intrauterinného života, pričom kontinuálne dochádza k znižovaniu ich celkového počtu prirodzeným starnutím ženy, ale ďalšie vonkajšie faktory ako fajčenie, stres, parita, body mass index (BMI) a iné, môžu tento proces urýchliť (14).

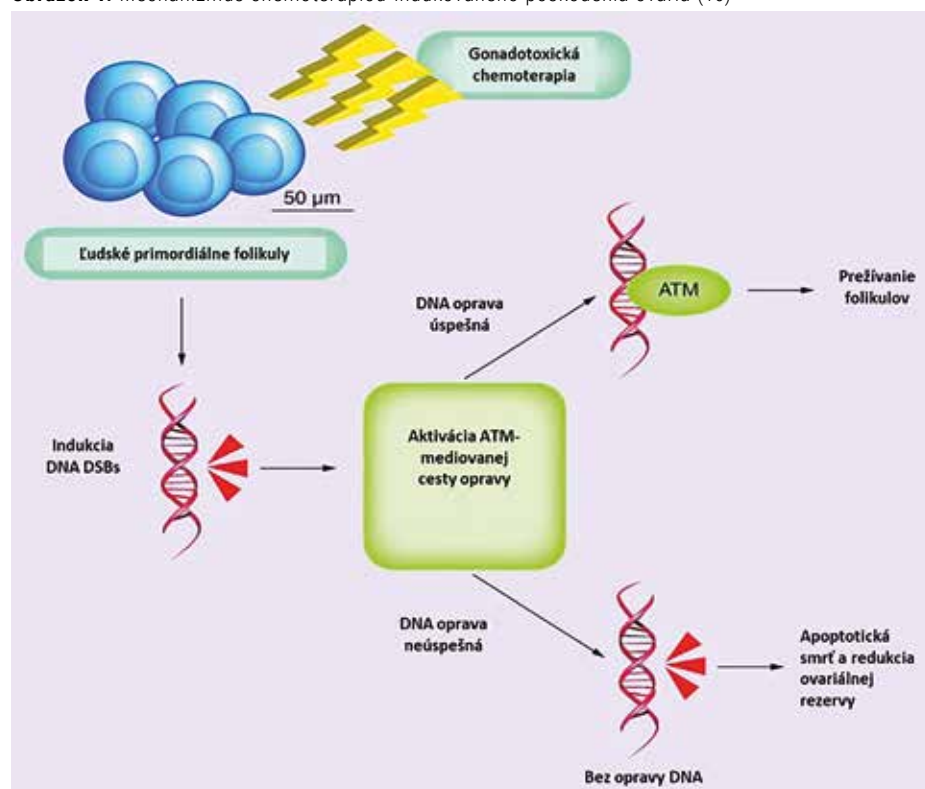
Mechanizmus chemoterapiou-indukovanej ovariálnej insuficiencie

Vplyv cytostatík na ovariálnu rezervu

Jednotlivé chemoterapeutiká ovplyvňujú vaječníky rozdielnym mechanizmom. Vnútri ovariálneho folikulu, prítomné oocyty ako i bunky granulózy sú rovnako vulnerabilné na poškodenie cytostatikami (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Prehľad účinku cytostatík ako i riziko infertility (16)

Chemoterapeutická trieda	Príklady	Mechanizmus účinku	Riziko infertility
Alkylačné látky	cyklofosamid mechloretoamín chlorambucil busulfan melfalan	aktívne metabolity cez cross-linky DNA s výslednou inhibíciou DNA syntézy a funkcie, dvojité zlomy a výsledná P63-mediovaná apoptóza primordiálnych folikulov*	vysoké riziko
Platinu-obsahujúce látky	cisplatina karboplatina	kovalentné väzby na DNA na formovanie intra- a inter cross-linkov DNA vedúce k DNA poškodeniu počas replikácie, to inhibuje DNA transkripciu a funkciu, špecifická toxicita nebola pozorovaná na ľudských primordiálnych folikuloch	intermediárne riziko
Antimetaboly	metotrexát 5-fluorouracil cytarabín	inhibícia DNA, RNA, tymidiláty a purínovej syntézy, žiadne DNA poškodenie v ľudských folikuloch, preto nie genotoxické	nízke riziko
Vinka-alkaloidy	vinkristín vinblastín	inhibícia tubulínovej polymerizácie a disrupcie mikrotubulov počas mitózy, toto zadrží mitózu počas metafázy a vedie k bunkovej smrti, žiadne DNA poškodenie v ľudských folikuloch, preto nie genotoxické	nízke riziko
Antracyklínové antibiotiká	daunorubicín bleomycín adriamycín (doxorubicín)	inhibícia DNA syntézy a funkcie. Interferuje s DNA transkripciou. Inhibuje topoizomérázu II, ktorá vedie k DNA zlomu. Súčasne formuje toxické voľné radikály O ₂ , ktoré indukujú zlomy DNA, čím inhibujú DNA syntézu a funkciu. Doxorubicín indukuje zlomy dvojvláknovej DNA P 63-mediovanou apoptotickou smrťou primordiálnych folikulov*	nízke riziko (okrem adriamycínu: intermediárne riziko)

Obrázok 1. Mechanizmus chemoterapiou-indukovaného poškodenia ovária (16)

Cytotoxické agens, predovšetkým antracyklíny a alkylačné látky ako cyklofosamid, indukujú POI pravdepodobne cestou apoptotickej smrti oocytov v primordiálnych folikuloch, a tým priamo ovplyvňujú ovariálnu rezervu (15).

Apoptická smrť ľudských primordiálnych folikulov

Smrť oocytov apoptózou bola identifikovaná ako hlavný mechanizmus zodpovedný za stratu zárodočných buniek a predčasnú ovariálnu insuficienciu.

Doxorubicín a cyklofosamid v ľudských ovariálnych xenograftoch vedú k priamej apoptotickej smrti primordiálnych folikulov predovšetkým indukciou zlomov v dvojvláknovej DNA, čím urýchľujú proces smrti v mnohých prípadoch, aj keď časť folikulov dokáže vďaka opravným mechanizmom prežiť (16) (obrázok 1).

Mitotické bunky sú senzitívne na rôzne skupiny cytostatík, preto aj vývoj rastúcich folikulov je ich účinkom zmenený, čo vysvetľuje prechodnú amenoreu a pokles anti-mülleriánskeho hormónu pri cytostatikách s nízkou priamou toxicitou na primordiálne folikuly (16).

Vplyv chemoterapie na stromálnu/vaskulárnu funkciu vaječníkov

Histologické štúdie indikovali nepriamy vplyv cytostatík i na poškodenie ovariálnych buniek strómy. Počas aplikácie doxorubicínu pri *in vivo* monitoringu bola dokázaná výrazná redukcia prietoku ovarickými cievami ako i spazmus malých ciev. Súčasne sa preukázalo i poškodenie ciev a ovariálneho kortexu ako ďalší mechanizmus zúčastňujúci sa na chemoterapiou-indukovanej ovariálnej insuficiencii (17).

V minulosti sa predpokladalo, že primordiálne folikuly sú nezávislé od krvného prietoku. Klinická skúsenosť z transplantácií ovariálneho tkaniva však tieto domnienky nepodporila. Experimentálne modely totiž preukázali, že primordiálne folikuly sú závislé od adekvátnej vaskularizácie, čo by vysvetľovalo i možný nepriamy účinok chemoterapie na redukcii počtu primordiálnych folikulov znížením krvného prietoku vaječníkmi (18).

V neposlednom rade treba spomenúť i možný vplyv cytostatík na endokrinnú funkciu vaječníkov, a tým ovplyvnenie produkcie estrogénu ako i testosterónu (19).

Nepriame poškodenie primordiálnych folikulov: zvýšená aktivácia folikulov

Nedávna štúdia poukázala na možný vplyv cytostatík vo zvýšení folikulárneho náboru vedúceho k zníženiu ovariálnej rezervy a následnej ovariálnej insuficiencii (20).

Vplyv chemoterapie na ovariálnu rezervu

Klinický vplyv chemoterapie na vaječníky varíruje od nulového, cez rôzne stupne parciálneho poškodenia rezultujúce do redukovanej fertility až po kompletnú stratu primordiálnych folikulov, ovariálnu atrofiu a kompletne ovariálne poškodenie. Stupeň ovariálneho poškodenia závisí od typu a dávky cytostatika ako i veku pacientky v čase terapie, so stupňujúcim sa rizikom poškodenia v pokročilejšom reprodukčnom veku. Primárne je to dané redukciami ovariálnej rezervy u starších žien s nižším počtom primordiálnych folikulov. Pokles primordiálnych folikulov po chemoterapii môže následne viesť k poklesu reprodukčného potenciálu, aj u žien podstupujúcich chemoterapiu vo veľmi mladom veku (21).

Markery ovariálnej rezervy

Folikuly-stimulujúci hormón FSH a estradiol E2

Funkcia vaječníkov závisí od produkcie gonadotropínov produkovaných hypofýzou. FSH stimuluje rast buniek granulózy rastúceho folikulu rovnako ako aj produkciu estradiolu folikulmi. Sérová hladina FSH významne varíruje počas menštruačného cyklu, pričom najvyššia hodnota je počas skorej folikulárnej fázy. Pretože so zvýšenou hladinou FSH sa stretávame u žien v reprodukčnom veku, stanovovanie hladiny FSH sa stalo markerom ovariálnej rezervy v klinickej praxi. U žien s poškodenou ovariálnou rezervou po chemoterapii zvýšené hodnoty FSH korelujú s depléciou folikulov. Vysoké hodnoty FSH u mladých žien s amenoreou po chemoterapeutickej liečbe môžu naznačiť ovariálne poškodenie. Hladina samotného estradiolu má malú výpovednú hodnotu na testovanie ovariálnej rezervy, ale v korelácii s bazálnou hladinou FSH môže podať aditívnu informáciu, predovšetkým v prípadoch, kde hladina FSH je v medziach normy (22).

Inhibín-B

Inhibín-B je hormón produkovaný počas folikulárnej fázy bunkami granulózy preantrálnych a antrálnych folikulov. Negatívnou spätnou väzbou

Tabuľka 2. Prehľad 14 prospektívnych randomizovaných štúdií

Autor	Rok	Počet pacientok (kontr/exp)	Vek (kontr/exp)	Definícia POI
Li et al. (62)	2008	32/31	NA	návrat menštruácie
Badaway et al. (29)	2009	39/39	29,2/30	návrat menštruácie a ovulácie
Sverrisdottir et al. (34)	2009	66/57	45/46	návrat menštruácie
Del Mastro et al. (27) Lambertini et al. (37)	2011 2014	133/148	39/39	návrat menštruácie, FSH, E2
Gerber et al. (31)	2011	30/30	38,5/35	návrat menštruácie v dvoch menštruačných cykloch
Sun et al. (63)	2011	50/50	33/32	návrat menštruácie
Munster et al. (64)	2012	22/27	38/39	návrat/čas do návratu menštruácie
Elgindy et al. (65)	2013	50/50	32,3 – 32,8/ 33,2 – 33	návrat menštruácie
Song et al. (66)	2013	94/89	40,3/42,1	návrat menštruácie, FSH, E2
Karimi-Zarchi et al. (67)	2014	21/21	37	návrat menštruácie
Li et al. (68)	2014	108/108	39/37,5	návrat menštruácie, FSH
Moore et al. (36)	2015	113/105	38,7/37,6	návrat menštruácie, FSH
Leonard et al. (69)	2017	227/202	38/39	stupeň amenorey, FSH, E2, AMH

kontroluje sekréciu hypofyzárneho FSH. V pokročilom reprodukčnom veku sa hladiny inhibínu-B znižujú so súčasným zvyšovaním hladiny FSH ako následok zníženej ovariálnej rezervy. Pretože hladina inhibínu-B významne varíruje počas menštruačného cyklu, má nízku senzitivitu i špecificitu v predikcii ovariálnej odpovedi pri stimulácii vaječníkov (23).

Anti-Mülleriánsky hormón

Anti-Mülleriánsky hormón (AMH) je produkovaný bunkami granulózy primárných, preantrálnych ako i malých antrálnych folikulov a jeho úlohou je regulovať nábor primordiálnych folikulov. Počet malých antrálnych folikulov koreluje s počtom primordiálnych folikulov. Hladina AMH progresívne klesá s vekom na nedetegovateľnú hranicu v menopauze, preto je hladina AMH stanovená pred chemoterapeuticou liečbou mladých žien a po nej veľmi dôležitá. AMH sa ukazuje sľubným markerom na identifikovanie žien s nízkou ovariálnou rezervou s dobrou špecificitou zlej ovariálnej odpovede ako i predikcie miery novej gravidity. Napriek dobrej kvantitatívnej predikcii počtu oocytov však neposkytuje informáciu o ich kvalite. Súčasne z dôvodu technických limitácií, metód analýzy, odberu a manipulácii so vzorkami môže dôjsť k dramatickým zmenám v AMH koncentrácii, čo si treba uvedomiť pri zavádzaní do praxe (24).

Počet antrálnych folikulov

Celkový počet antrálnych folikulov (AFC) v oboch vaječníkoch zistený transvaginálnym ultrazvukom v skorej folikulárnej fáze koreluje s počtom primordiálnych folikulov, a tým ovariálnou rezervou. Nízky počet AFC je asociovaný so zlou odpoveďou na stimuláciu počas *in vitro* fertilizácie, ale nedokáže zodpovedne predikovať neúspech otehotnieť (25).

Zachovanie ovariálnej funkcie a fertility agonistami gonadotropín-uvolňujúceho hormónu

Mnohé observačné štúdie fázy II. poukázali na priaznivý vplyv gonadotropín-uvolňujúceho hormónu (GNRH_a) v kombinácii s chemoterapiou na zachovanie ovariálnej rezervy u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka (26 – 28). K dnešnému dňu 14 prospektívnych, randomizovaných štúdií však prinieslo rozporuplné výsledky (tabuľka 2).

Problémom porovnania jednotlivých spomínaných štúdií v rámci metaanalýz je rozdielna definícia primárných cieľov ovariálnej ochrany GNRH_a – ako je obnovenie pravidelného menštruačného cyklu po ukončení chemoterapie (amenorea verzus menzes), ovariálnej funkcie definovanej hladinami jednotlivých hormónov: folikuly-stimulujúceho hormónu (FSH), luteinizačného hormónu

(LH), estradiolu (E2), progesterónu (PG) a dlhodobej ovariálnej rezervy a fertility stanovením anti-mülleriánskeho hormónu (AMH), inhibínu-B, E2, FSH a počtu folikulov transvaginálnym ultrazvukom a počtom úspešných gravidít u žien s GNRHa a bez GNRHa počas chemoterapeutickej liečby, ako i rozdielne časové hodnotenie efektu GNRHa, rozdielne dávky cyklofosfamidu v jednotlivých režimoch ako i diferencie v použitých metodikách práce.

Randomizovaná štúdia ZORO poukázala na štatisticky nesignifikantný rozdiel v obnovení menzesu 6 mesiacov po ukončení chemoterapie s GNRHa v porovnaní s kontrolnou skupinou žien bez GNRHa s HR negatívnym karcinómom prsníka (31). Chemoterapiou indukovaná amenorea (CIA) bola klinicky reverzibilná do dvoch rokov po ukončení liečby takmer u všetkých žien bez ohľadu na aplikáciu GNRHa.

Je všeobecne známy fakt, že ženy po 35. roku života majú zníženú ovariálnu rezervu i stupeň fertility. Vek je najdôležitejší determinant chemoterapiou a rádioterapiou-indukovanej ovariálnej dysfunkcie (32).

Stupeň CIA v štúdiu ZORO výrazne koreloval s vekom pacientok, dávkou a typom chemoterapeutického režimu ako i dĺžkou a typom cytostatickej a endokrinnej liečby (31). Gonadotoxický účinok alkylačných látok je rovnako dobre známy (33). Obnovenie ovariálnej funkcie autori pozorovali po ukončení liečby antracyklínom a/resp. s taxán-obsahujúcim režimom, ale nie po cyklofosamid, metotrexát a fluorouracil-obsahujúcej (CMF) schéme.

Švédska randomizovaná štúdia ZIPP (Zoladex In Premenopausal Women) u pacientok s HR+ karcinómom prsníka poukázala na jediný nezávislý faktor perzistentnej CIA, a to užívanie tamoxifénu (34).

Autori štúdie ZORO poukázali i na fakt, že obnovenie pravidelného menštruačného cyklu do dvoch rokov od ukončenia chemoterapie bolo nezávislé od podávania GNRHa (31).

Britská randomizovaná štúdia OPTION (Ovarian Protection Trial In Premenopausal Breast Cancer Patients), naopak, preukázala štatisticky signifi-

kantnú diferenciu predčasnej menopauzy pri použití GNRHa u žien mladších ako 40 rokov (35).

V štúdiu POEMS-SWOG S0230 u pacientok s GNRHa taktiež pozorovali signifikantne redukovaný výskyt POI v porovnaní so ženami bez GNRHa počas chemoterapeutickej liečby (36).

Randomizovaná štúdia PROMISE-GIM6 v aktualizovanej analýze poukázala aj na štatisticky signifikantne vyšší návrat obnovenia menštruácie u pacientok s GNRHa (37).

V randomizovanej štúdiu Sverridottira autori rovnako pozorovali signifikantný nárast menštruujuúcich žien s GNRHa po 36 mesiacoch od ukončenia chemoterapeutickej liečby (34).

Dodnes chýba biologické vysvetlenie, ako GNRHa dokážu ovplyvniť ovariálnu rezervu, keďže primordiálne folikuly nenesú na svojom povrchu gonadotropínové receptory. Celulárny mechanizmus cytotoxického poškodenia ovariálnych folikulov nie je dodnes presne objasnený. Vývoj malých preantrálnych folikulov z primordiálnych folikulov je proces nezávislý od GNRH, a preto je nepravdepodobné, že supresia LH a FSH sekrécie cestou GNRHa znižuje cytotoxický účinok chemoterapie (29). Boli navrhnuté rôzne špekulatívne mechanizmy vysvetľujúce potenciálny protektívny vplyv GNRHa na ovariálnu rezervu počas chemoterapie, tie však neobjasnili biologický mechanizmus takéhoto vplyvu pri ľudských oocytoch predovšetkým preto, že primordiálne folikuly neexprimujú FSH receptory (38).

Optimálnosť zachovania ovariálnej rezervy pri jednotlivých biologických podtypoch karcinómu prsníka naďalej ostáva témou diskusie. Na jednej strane môže obnova ovariálnej funkcie pri HR+ karcinóme prsníka stimulovať okultné nádorové bunky, keďže metaanalýza 15 z 23 zaradených štúdií skúmajúca vplyv chemoterapiou-indukovanej amenorey (CIA) na prognózu pacientok s karcinómom prsníka demonštrovala signifikantný vplyv amenorey na celkové prežívanie týchto žien (39). Na druhej strane nie je dodnes známe, či amenorea je nezávislým prognostickým faktorom alebo len indikátorom zvýšenej senzitivity týchto žien k chemoterapii oproti

ženám, ktoré obnovia ovariálnu funkciu po ukončení liečby (40). Gravidita i u pacientky s HR+ karcinómom prsníka sa ukazuje ako bezpečná (41). Viaceré štúdie a metaanalýza totiž poukázali na bezpečnosť gravidity u pacientky s karcinómom prsníka, ak nie lepšiu prognózu týchto žien, ale selekčný bias a chýbanie informácií o HR statuse vedie k strate spoľahlivosti týchto dát (42 – 44). Priaznivý vplyv gravidity na prežívanie po liečbe karcinómu prsníka sa vysvetľuje i tzv. „efektom zdravej matky“. Tento pojem prvýkrát použil Sankila, ktorý opísal ženu schopnú plánovať tehotenstvo ako pravdepodobne tú s lokálnym karcinómom prsníka, bez rekurencie počas sledovania, ktorá je súčasne v dobrom zdravotnom stave. Je totiž zrejme, že ženy so skorou recídívou karcinómu prsníka, vzdialenými metastázami, respektíve celkovo v zlom klinickom stave graviditu nezvažujú (45).

Okrem teórie „efektu zdravej matky“ stojí za zmienku i teória „anti-génovej hypotézy plodu“, ktorá izoimunitizáciu počas tehotenstva pokladá za možnú ochranu proti karcinómu prsníka, a to vyvolaním imunitnej pamäti proti antigénom plodu, ktorá cestou humorálnej i špecifickej celulárnej imunity dokáže udržať subklinické metastázy pod kontrolou. Súčasne vysoké hladiny estrogénu, progesterónu v súčinnosti s choriogonadotropínom indukujú apoptózu nádorových buniek, keďže tie na svojom povrchu nesú receptory pre tieto hormóny (46).

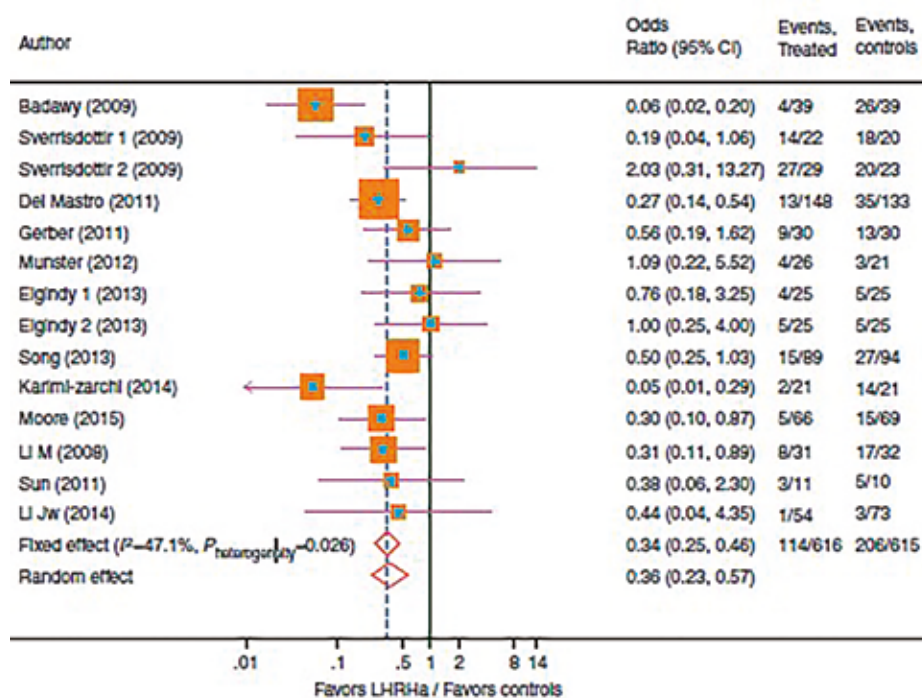
Objasniť úlohu GNRHa na zachovanie ovariálnej funkcie a fertility u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka na chemoterapiou-indukovanú predčasnú ovariálnu insuficienciu (POI) sa snažili viaceré metaanalýzy (47, 70 – 76). Lambertini et al. (47) sa v aktualizovanej metaanalýze 12 randomizovaných štúdií zahŕňajúcej 1 231 pacientok s karcinómom prsníka zamerali súčasne aj na možný vplyv tohto postupu na bezrelapsové prežívanie (DFS) týchto žien. Použitie GNRHa signifikantne znížilo riziko POI, stále však so signifikantnou heterogenitou. V ôsmich štúdiách boli k dispozícii údaje hodnotiace výskyt amenorey (absencie menštruácie) jeden rok po ukončení chemoterapie, pričom

adícia GNRHa redukovala riziko POI bez heterogenity. V piatich štúdiách boli prítomné údaje o následnej gravidite i napriek celkovo nízkemu počtu tehotenstiev, pacientky s GNRHa signifikantne častejšie otehotneli takmer na dvojnásobnej úrovni v porovnaní so ženami bez GNRHa. V troch štúdiách bolo hodnotené i bezrelapsové prežívanie (DFS), pričom nebola pozorovaná signifikantná diferenciacia v DFS u žien s GNRHa. Autori metaanalýzy záverovali, že prechodná ovariálna supresia GNRHa znižuje riziko chemoterapiou-indukovanej ovariálnej insuficiencie a zdá sa, že zvyšuje percento úspešných gravidít bez negatívneho vplyvu na prognózu pacientky s karcinómom prsníka (tabuľka 3 – 5).

S ohľadom na limitované hodnotenie údajov na bezrelapsové prežívanie je však nevyhnutné dlhodobé sledovanie na potvrdenie týchto poznatkov. Hoci obnovenie menštruačného cyklu je klinicky relevantná a reprodukateľná premenná, nie je sto-percentným ukazovateľom adekvátnej ovariálnej funkcie/rezervy a nemusí sa nevyhnutne premietnuť do schopnosti obnoviť fertilitu. Hoci ovariálna supresia s GNRHa počas chemoterapie bola stratégiou na zachovanie ovariálnej funkcie a nie fertility, ukazuje sa, že je to technika na možné zachovanie fertility samej osebe (48). Výsledky takmer dvojnásobného počtu gravidít u žien s GNRHa však môžu byť ovplyvnené metódami jednotlivých štúdií ako i faktom, že žiadna štúdia sa primárne nesústreďovala na sledovanie následných gravidít ako i limitovaných informácií v súvislosti s túžbou otehotnieť, a tým možné mnohonásobné bias. Celkovo nízky počet tehotenstiev môže súvisieť i s krátkym mediánom sledovania v jednotlivých štúdiách zahrnutých do metaanalýzy, predovšetkým v štúdiách zahŕňajúcich pacientky s HR+ karcinómom prsníka, ktoré dostávali adjuvantnú endokrinnú liečbu, a tým automaticky oddialili svoje pokusy otehotnieť na neskôr (37, 49).

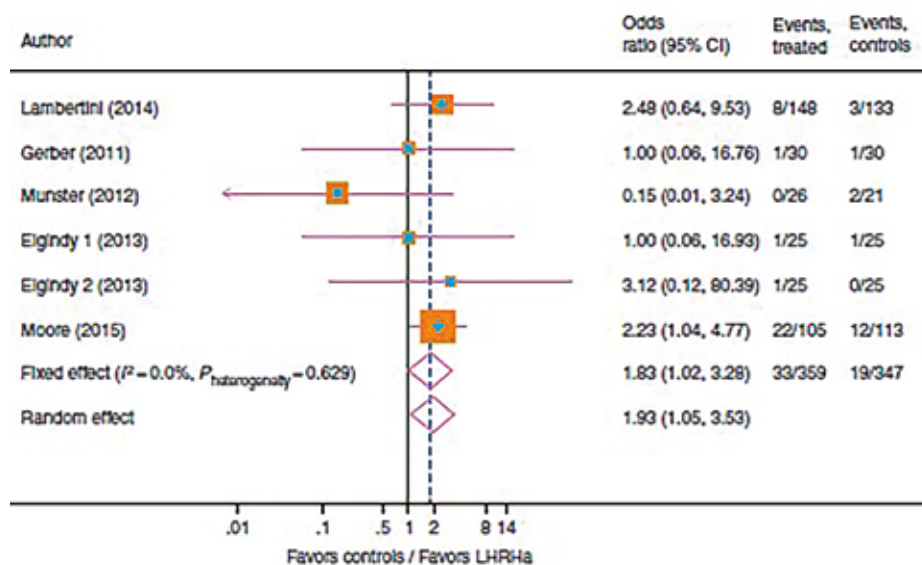
V neposlednom rade existujú obavy z možného navýšenia nežiaducich účinkov GNRHa počas cytostatickej liečby, potenciálne negatívne interakcie s chemoterapiou ako i nepriaznivého vplyvu na prognózu pacientok.

Tabuľka 3. OR – percento pravdepodobnosti pre POI, u pacientok liečených LHRHa s chemoterapiou versus chemoterapiou samotnou (kontroly). Štvorce na grafe percent. pravdepodobnosti sú proporciálne k váhe jednotlivých štúdií (47)



Vysvetlivky: LHRHa – agonisty luteín-uvolňujúceho hormónu, CIs – konfidencný interval

Tabuľka 4. OR – percento pravdepodobnosti gravidity u žien liečených LHRHa s chemoterapiou versus chemoterapiou samotnou (kontroly). Štvorce na grafe percent. pravdepodobnosti sú proporciálne k váhe jednotlivých štúdií (47)



Vysvetlivky: LHRHa – agonisty luteín-uvolňujúceho hormónu, CIs – konfidencný interval

Použitie GNRHa je spojené s určitými nežiaducimi účinkami, ako sú bolesti hlavy, návaly tepla, vaginálna suchosť, potenie, zmeny nálad, nespavosť, urogenitálne symptómy a tromboembolické príhody. Napriek tomu v štúdiách nebola pozorovaná žiadna signifikantná diferenciacia v incidencii stupňa 3 a 4 nežiaducich účinkov po adícii GNRHa k chemoterapii (50 – 51).

Treba si uvedomiť, že údaje spomínanej metaanalýzy boli extrahované z publikovaných článkov alebo konferencií a nie z individuálnych údajov pacientov, preto nie je možné preskúmať vplyv dôležitých faktorov, ako sú pacientkin vek, typ a dávka chemoterapie a použitie adjuvantného tamoxifénu na výsledky prezentujúcej metaanalýzy. Napriek tomu tieto limitácie pravdepodobne ne-

Tabuľka 5. HR – pre DFS u žien liečených LHRHa s chemoterapiou verus chemoterapiou samotnou (kontrolu). Štvorce na grafe percent. pravdepodobnosti sú proporcionálne k váhe jednotlivých štúdií (47)

Author	Hazard ratio (95% CI)	Events, treated	Events, controls
Lambertini (2014)	1.17 (0.72, 1.92)	36/148	29/133
Li Jw (2014)	1.98 (0.74, 5.30)	12/54	7/73
Moore (2015)	0.49 (0.24, 0.97)	12/105	24/113
Fixed effect ($I^2=68.0\%$, $P_{\text{heterogeneity}}=0.044$)	0.99 (0.68, 1.43)	60/307	60/319
Random effect	1.00 (0.49, 2.04)		

Vysvetlivky: LHRHa – agonisty luteín-uvolňujúceho hormónu, HR – hazard ratio, DFS – bezrelapsové prežítanie, CIs – konfidenčný interval

budú mať významný vplyv na celkovú interpretáciu získaných poznatkov, pretože autori sa snažili o striktnú metodológiu na prekonanie heterogenity výsledkov pri analýzach primárnych cieľov.

Lambertini v decembri 2017 diskutoval na konferencii v San Antoniu výsledky metaanalýzy 5 randomizovaných štúdií, ktoré analyzovali jednotlivé pacientske dáta a predniesol, že stratégia prechodnej ovariálnej supresie GNRHa počas chemoterapie je potenciálom na zachovanie ovariálnej funkcie a fertility a mala by byť zvážená ako štandardná možnosť na zníženie rizika POI a potenciálne i zlepšenia fertility premenopauzálnych žien s včasným karcinómom prsníka (70).

Záver

Použitie GNRHa počas chemoterapie sa môže zväziť ako možnosť u žien, ktoré si želajú zachovať ovariálnu funkciu, a tým redukovať negatívne konsekvencie súvisiace so skorou menopauzou a súčasne zvýšiť pravdepodobnosť otehotnenia po ukončení liečby. V roku 2015 boli aktualizované St Gallen International Expert Consensus panel a NCCN (National Comprehensive cancer network) odporúčania potvrdzujúce správnosť použitia GNRHa v prevencii chemoterapiou-indukovanej predčasnej ovariálnej insuficiencie pri HR negatívnom karcinóme prsníka (52). Naopak, iné smernice však stále váhajú s od-

porúčením týchto postupov (53 – 55). Vzhľadom na konfliktné údaje viacerých randomizovaných štúdií ako i chýbajúce dáta z následných gravidít ostáva úloha jednotlivých postupov na zachovanie fertility stále kontroverzná (53 – 54). Vzhľadom na preklinické ako i klinické dáta naznačujúce potenciálny antagonizmus antiestrogénovej terapie a chemoterapie a možný nežiaduci efekt absencie chemoterapiou-indukovanej amenorey na prognózu stále existujú určité pochybnosti na bezpečnú súčasnú aplikáciu GNRHa s chemoterapiou pri HR pozitívnom karcinóme prsníka (56). Vo svojej predchádzajúcej metaanalýze realizovanej autormi už uvedenej metaanalýzy sa autori snažili hodnotiť úlohu dočasnej ovariálnej supresie GNRHa počas chemoterapie na redukciiu POI pri viacerých typoch malignít, pričom pozorovali výraznú heterogenitu (57). Dáta zo súčasnej metaanalýzy naznačujú, že malignity ako lymfómy by mohli oslabiť ovariálnu funkciu ešte pred chemoterapiou, a to inou biológiou základnej choroby, a preto efekt GNRHa na redukciiu POI môže byť diferentný (58). Napriek obrovskému výskumu v tejto oblasti prebiehajú neustále debaty v súvislosti s efektivitou týchto stratégií a ASCO i ESMO praktické odporúčania z roku 2013 zvažujú použitie dočasnej ovariálnej supresie ako experimentálnej stratégie na zachovanie fertility (53 – 54). Treba si však i uvedomiť, že tieto odporúčania boli vyhotovené pred

dostupnosťou údajov z dvoch najväčších spomínaných štúdií (37, 59). Optimálny čas plánovania následnej gravidity po ukončení onkologickej liečby neexistuje, ale je zmysluplné oddialiť graviditu o dva roky po stanovení diagnózy z dôvodu možnosti návratu adekvátnej funkcie vaječníkov ako i prekonania najvyššieho rizika skorej recidívy karcinómu prsníka. U žien s vyšším rizikom recidívy mladších ako 35 rokov je vhodné počkať tri roky a u pacientok s postihnutím lymfatických uzlín sa odporúča interval piatich rokov od ukončenia liečby (60). Kryoprezervácia embrya a oocytov ostáva stále hlavnou metódou zachovania ženskej fertility. Zmrazenie tkaniva vaječníkov vyžadujúce chirurgickú intervenciu pozostávajúcu z odberu tkaniva cestou laparoskopie pred začatím onkologickej liečby a následnú reimplantáciu do panvy je unikátnou metódou pre mladé ženy po onkologickej liečbe, ale stále je ešte experimentálnou metódou (61).

Literatúra

1. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing :more women are having their first child later in life. NCHS Data Brief. 2009;21:1-8.
2. Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(22):5155-5165.
3. Stensheim H, Moller B, VAN Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol. 2009;27(1):45-51.
4. SEER Stat fact sheets: Breast surveillance, epidemiology and end results [online]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.htmlf>. Accessed June 2011.
5. Hankey BF, Miller B, Curtis R, et al. Trends in breast cancer in contrast to older women. J Natl Cancer Inst monogr. 1994;16:7-14.
6. Partridge AH, Pagani O, Abulhair O, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). Breast. 2014;23(3):209-220.
7. Tiong V, Rozita AM, Taib NA, et al. Incidence of chemotherapy-induced ovarian failure in premenopausal women undergoing chemotherapy for breast cancer. World J Surg. 2014;38(9):2288-2296.
8. Stensheim H, Cvancarova M, Moller B, et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. Int J Cancer. 2011;129(5):1225-1236.
9. Walshe JM, denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24(36):5769-5779.
10. Schover LR. Vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. J Clin Oncol. 2008;26(5):753-758.
11. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer. 2012;118(7):1933-1939.
12. 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.

13. Oktay K, Bedoschi G, Pacheco F, et al. First pregnancies, live birth, and in vitro fertilization outcomes after transplantation of frozen-banked ovarian tissue with human extracellular matrix mixed scaffold using robot-assisted minimally invasive surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):94.e1-94.e9.
14. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *Plos One*. 2010;5(1):e8772.
15. Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res*. 2007;67(21):10159-10162.
16. Soleimani R, Heytens E, Daryznkiewicz Z, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovary aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(8):782-793.
17. Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Tzabari M, et al. In vivo bioimaging as a novel strategy to detect doxorubicin-induced damage to gonadal blood vessels. *Plos ONE*. 2011;6(9):23492.
18. Soleimani R, Heytens E, Oktay K. Enhancement of neoangiogenesis and follicle survival by sphingosine-1-phosphate in human ovarian tissue xenotransplants. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e19475.
19. Oktay K, Oktem O, Reh A, et al. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):4044-4046.
20. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and 'burnout' AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013;5(185):185ra62.
21. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(13):890-896.
22. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systemic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.
23. Knauff EA, Eijkemanns MJ, Lambalk CB, et al. Anti-müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):786-792.
24. Penarrubia J, Fabregues F, Mannau D, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod*. 2005;20(4):915-922.
25. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013;99(4):963-969.
26. Recchia F, Saggio G, Amiconi 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(3):514-523.
27. Mastro Del L, Catzeddu T, Boni L, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17(1):74-78.
28. Urruticoechea A, Arnedos M, Walsch G, et al. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for premenopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110:411-416.
29. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: Prospective randomised study. *Fertil Steril*. 2009;91(3):694-697.
30. Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, et al. Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):533-538.
31. Gerber B, Minckwitz von G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: The GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol*. 2012;29(17):2334-2341.
32. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, et al. Biological versus chronological ovarian age: Implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;7:101.
33. Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res*. 2007;67(21):10159-10162.
34. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, et al. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: Results from a randomised trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):561-567.
35. Leonard RC, Adamson D, Anderson E, et al. The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 suppl):590-590.
36. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372:923-932.
37. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Long-term outcome results of the phase III PROMISE-GIM6 study evaluating the role of LHRH analog (LHRHa) during chemotherapy (CT) as a strategy to reduce ovarian failure in early breast cancer (BC) patients. *J Clin Oncol*. 2014;32(26):abstract 105.
38. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment to cryopreservation of embryo, oocytes, or ovaries. *Oncologist*. 2007;12(9):1044-1054.
39. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, et al. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: Prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1283-1289.
40. Vanhuyse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: Influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1283-1288.
41. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):73-79.
42. Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al. Pregnancy after breast cancer: Population based study. *BMJ*. 2007;334(7586):194.
43. Kroman N, Jensen MB, Wohlfart J, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer: a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008;47(4):545-549.
44. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):74-83.
45. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent pregnancy. „Healthy mother effect“. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(3):818-823.
46. Guzman RC, Yang J, Rajkumar G, et al. Hormonal prevention of breast cancer: mimicking the protective effect of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(5):2520-2525.
47. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2408-2419.
48. Wong M, O'Neill S, Walsh G, et al. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in premenopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcome. *Ann Oncol*. 2013;24(1):133-138.
49. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):533-538.
50. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306(6):269-276.
51. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372:923-932.
52. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-1546.
53. Loren A, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2500-2510.
54. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(6):160-170.
55. Goldenberg GJ, Froese EK. Antagonism of the cytotoxic activity and uptake of melphalan by tamoxifen in human breast cancer cells in vitro. *Biochem Pharmacol*. 1985;34(6):763-770.
56. Rugo HS, Rosen MP. Reducing the long-term effects of chemotherapy in young women with early-stage breast cancer. *JAMA*. 2011;306(3):312-314.
57. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(5):675-683.
58. Lawrenz B, Fehm T, von Wolff M, et al. Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma—evaluation by using anti-Müllerian hormone and retrieved oocytes. *Fertil Steril*. 2012;98(1):141-144.
59. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372:923-932.
60. Averette HE, Mirrhashemi R, Moffa FL. Pregnancy after breast carcinoma: ultimate medical challenge. *Cancer*. 1999;85(11):2301-2314.
61. Oktay K, Sonmez M. Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, no just ovarian cryopreservation. *Hum Reprod*. 2004;19(3):477-480.
62. Li M, Huang H, Liang Y, et al. Effect of zoladex administered before chemotherapy on menstruation of patients with breast cancer. *Chin J Clin Oncol*. 2008;35:905-907.
63. Sun J, Ren Y, Li W. Effect of zoladex administered before chemotherapy on menstruation of patients with breast cancer. *China Disabil Med*. 2011;19:15-16.
64. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan, et al. Randomised trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo) adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):533-538.
65. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, et al. Gonadotropin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):78-86.
66. Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from phase II randomised trial. *Med Oncol*. 2013;30(3):667.
67. Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaenasab MR, et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(1):59-61.
68. Li JW, Liu GY, Yu KD, et al. Effect of using LHRH analog during chemotherapy (CT) on premature ovarian failure and prognosis in premenopausal patients with early-stage hormone-receptor positive breast cancer: the primary analysis of a randomised controlled phase III trial. *Cancer Res*. 2015;75 abstarct P1-12-02.
69. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1811-1816.

70. <http://www.onclive.com/conference-coverage/sabcs-2017/gnrha-may-protect-ovarian-function-preserve-fertility-in-premenopausal-women-with-early-stage-breast-cancer>
71. Wendy S, Vitek MD, Michell Shayne MD, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(3):0015-0282.
72. Wang CH, Chen M, FU F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for the preservation of the ovarian function during gonadotoxic chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis. *Plos One*. 2013;8(6):e66360.
73. Shen Y-W, Zhang X-M, Meng Lv, et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a systemic review and a meta-analysis. *Onco Targ. Ther*. 2015;8:3349-3359.
74. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, et al. Gonadotropin-releasing hormone for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early stage breast cancer: a systemic review and a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):65-73.
75. Bai F, Lu Y, Wu K, et al. Protecting of gonadotropin-releasing hormone agonist on chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal breast cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *Breast Care*. 2017;12(1):48-52.
76. Senra JC, Roque M, Talim MCT, et al. Gonadotropin-releasing hormone for ovarian protection during chemotherapy: a systemic review and a meta-analysis. *Ult Obst Gynecol*. 2018;51(1):77-86.

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.
II. onkologická klinika LF UK, NOÚ
Klenova 1, 833 10 Bratislava
katarina.rejlekova@nou.sk