Kapitola 7

Gynekologická péče o pacientky s Fanconiho anémií

Úvod

Pacientky s Fanconiho anémií (FA) mají v současné době vysokou pravděpodobnost, že se dožijí reprodukčního věku díky pokrokům v klinické péči, které prodloužily očekávanou délku života. Jakmile pacientky s FA dosáhnou mladé dospělosti, je třeba sledovat a léčit zdravotní problémy specifické pro jejich pohlaví. Tato kapitola poskytuje přehled klinických problémů, kterým mohou pacientky s FA čelit během svého reprodukčního období. Tyto problémy zahrnují opožděnou pubertu, nepravidelnou menstruaci, primární ovariální insuficienci, časný nástup menopauzy, sníženou plodnost a zkrácenou reprodukční životnost a gynekologická onkologická onemocnění. Jsou zde rovněž diskutovány pokyny pro klinickou péči o gynekologické komplikace, které se mohou vyskytnout během transplantace krvetvorných buněk (HCT) a po ní.

Puberta a menarche

Přibližně 9 z každých 10 zdravých žen zažije menarche (první menstruace) do tří let od vývoje prsních pupenů, k čemuž obvykle dochází již ve věku 11 let a před 16. rokem věku. Většina pacientek s FA prochází pubertou v normálním věkovém rozmezí; některé však mohou zažít opožděnou pubertu nebo k menarche u nich nedojde až do poloviny dospívání. Opožděná puberta je definována jako vývoj prsních pupenů, který je opožděn do 13 let věku, nebo do 14 let u jedinců

kteří mají nízkou tělesnou hmotnost [1, 2]. Opožděná puberta u pacientek s FA může být důsledkem nízkého indexu tělesné hmotnosti nebo transplantace krvetvorných buněk (HCT) provedené v dětství. Pacientky s FA, u kterých se do 13 let věku nevyvinula prsa nebo u kterých nezačala menstruace do tří let po vývoji prsních pupenů (do 15 let věku), by měly být vyšetřeny na hypotalamickou dysfunkci [1-3]. Jak je diskutováno v kapitole 10, mnoho pacientek s FA trpí dalšími endokrinními poruchami, včetně hypotyreózy a hypothalamické dysfunkce [4]. Pokud není hypotyreóza rozpoznána a léčena, může přispívat k nepravidelné menstruaci a neplodnosti.. Hypothalamický hypogonadismus je spojen s opožděnou pubertou, amenoreou a neplodností [3]. Pokud je puberta opožděná nebo k ní nedojde, pacientky mohou potřebovat hormonální suplementaci k optimalizaci růstu [4-6].

Menoragie (prodloužené menstruační krvácení, které trvá déle než 7 dní)

Pacientky s FA mohou trpět menoragií, neboli silným menstruačním krvácením, v důsledku trombocytopenie nebo anovulačních cyklů. Menoragie může způsobit anémii a vyvolat potřebu krevní transfuze. Kromě toho může být u pacientek s FA s normální menstruací, které mají také těžkou anémii, prospěšné potlačit menstruaci, aby se omezila jakákoli ztráta krve, která by mohla anémii zhoršit. Pacientky s FA, které trpí silným menstruačním krvácením, by měly podstoupit kompletní krevní obraz. Lze provést ultrazvuk k vyloučení jiných možných příčin nadměrného menstruačního krvácení, jako jsou polypy nebo submukózní myomy, které se tvoří ve výstelce dělohy.

Gynekologické problémy spojené s transplantací krvetvorných buněk

Potlačení menstruace

Režimy transplantace krvetvorných buněk (HCT) obvykle vedou k těžké anémii a trombocytopenii; proto se u pacientek s FA během HCT obvykle doporučuje potlačení menstruace. V ideálním případě by léky, které potlačují menstruační krvácení, měly být zahájeny jeden až dva měsíce před HCT, aby se zvýšila pravděpodobnost, že menstruace ustane do doby HCT. Možnosti potlačení menstruace u pacientek s FA zahrnují reprodukční hormony, jako jsou estrogen, progesteron a třída léků známých jako agonisté hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) [7]. Léky obsahující estrogen zvyšují riziko žilní tromboembolie a v závislosti na diagnóze nebo léčebném režimu pacientky mohou být léky obsahující estrogen kontraindikovány. Bylo prokázáno, že leuprolid-acetát, typ agonisty GnRH, je účinný při vyvolání potlačení ovariálních hormonů u pacientek plánovaných na HCT [8-11]. Pacientky, které jsou léčeny leuprolid-acetátem ke snížení nadměrného menstruačního krvácení, mohou také užívat další perorální hormonální léčbu („add-back“ terapie, obvykle s progestinem norethisteronem) k

zvládnutí jakýchkoli menopauzálních příznaků a k prevenci osteoporózy, která je spojena s dlouhodobou (tj. déle než 6 měsíců) expozicí leuprolid-acetátu a dalším agonistům GnRH [5].

Genitální reakce štěpu proti hostiteli

Pacientky s FA, které podstoupily HCT, mohou zažít reakci štěpu proti hostiteli (GvHD) (viz kapitola 3) v anogenitální oblasti. Široké rozpětí hlášeného výskytu vulvovaginální GvHD 3–49 % naznačuje, že skutečná míra je pravděpodobně neznámá [12, 13]. Příznaky zahrnují bolest nebo svědění vulvy a vagíny, dysurii, dyspareunii, potíže se zaváděním tamponu nebo postkoitální krvácení. Nálezy při vyšetření zahrnují erytém kůže vulvy a bolest při jemném doteku, se specifickými diagnostickými změnami sliznice (označovanými jako rysy podobné lichen planus nebo lichen sclerosus), fisury, eroze, jizvení vulvy nebo vagíny, včetně ztráty normálního vzhledu vulvy (včetně vulvárních řas). Základem léčby jsou lokální terapie, včetně steroidů a imunomodulátorů, estrogenových vaginálních kroužků a dilatátorů [14]. Gynekologická vyšetření u pacientek s FA, které podstoupily HCT, by měla zahrnovat vyšetření na výše uvedené nálezy a rozlišení genitální GvHD od jiných stavů, včetně genitálního onemocnění souvisejícího s HPV [12, 15].

Primární ovariální insuficience

V průměru je menopauza u žen v USA obvykle diagnostikována kolem 51. roku věku. Menopauza, ke které dojde před 40. rokem věku, je považována za předčasnou. Naproti tomu většina pacientek s FA zažívá primární ovariální insuficienci (POI) již na začátku 30. let věku. Lékařská diagnóza POI je někdy označována jako „předčasná menopauza“. U POI, také popisované jako snížená ovariální rezerva, může být funkce vaječníků přerušovaná. Až 10 % žen s POI zažije spontánní početí. Primární ovariální insuficience je spektrum nízké ovariální rezervy, klesající funkce vaječníků, snížené plodnosti a deficitu estrogenu. Hladiny folikuly stimulujícího hormonu (FSH) měřené dvakrát, s odstupem dvou měsíců, a trvale zvýšené hladiny spolu s nepravidelnou menstruací potvrzují diagnózu POI. U dívek, které podstoupily gonadotoxickou léčbu před menarche (např. v režimech HCT), je absence nebo zastavení vývoje puberty spolu se zvýšeným FSH indikativní pro POI. Dvěma hlavními funkcemi vaječníků je produkce hormonů estrogenu a progesteronu a uvolňování zralých oocytů pro plodnost. U pacientek s POI jsou obě tyto funkce ovlivněny.

Z hlediska produkce hormonů by měla být každá pacientka s FA, která podstoupila gonadotoxickou léčbu před pubertou nebo po ní, sledována na POI. U prepubertálních pacientek by se mělo FSH měřit každoročně, dokud se neurčí, zda je indikována hormonální terapie k zahájení pubertálního vývoje. Toto sledování se obvykle provádí v konzultaci s endokrinologem. Hormonální terapie pro pubertální vývoj

se skládá z postupných dávek hormonů, během nichž se také sleduje výška (normální pubertální „růstový spurt“). U pacientek, které nepodstoupily gonadotoxickou léčbu a které jsou po pubertě, se doporučuje klinické sledování menstruačního vzorce a pravidelné sledování FSH.

Hormonální terapie

Optimální hormonální léčba pacientek s FA diagnostikovaných s POI slouží k nahrazení hormonů, které by vaječníky produkovaly před menopauzou, což činí léčbu odlišnou od hormonální terapie pro menopauzu, která se zaměřuje na menopauzální příznaky. Pacientkám s FA, které mají POI, lze do dosažení věku 50 let podávat dva typy hormonální terapie: perorální antikoncepční pilulky (OCP) nebo postmenopauzální hormonální terapii (také známou jako hormonální terapie, HT), která se skládá z nízkých až fyziologických dávek estrogenu a progestinů. Jakýkoli přístup k HT je lepší než žádná terapie, pokud jde o účinky na kosti a další aspekty zdraví [16, 17]. Mnoho klinických lékařů a Americká vysoká škola porodníků a gynekologů (ACOG) upřednostňuje doporučení postmenopauzálních režimů s dostatečným množstvím estrogenu (mírně vyšší dávky) pro udržení zdraví kostí [17, 18]. Rozsáhlé studie porovnávající různé dávky a typy HT pro hormonální antikoncepci nebyly provedeny. Vzhledem k nízkému věku nástupu POI mohou pacientky s FA profitovat z užívání perorální antikoncepce spíše než HT, aby se zabránilo těhotenství. Dávka v HT je nižší, a proto nemusí být účinná při prevenci těhotenství. Toto je příležitost pro sdílené rozhodování ohledně použití perorální antikoncepce versus menopauzální hormonální terapie pro optimální zdraví kostí. Kromě toho perorální antikoncepce podávaná premenopauzálním ženám chrání před rakovinou vaječníků a pravděpodobně má minimální dopad na riziko rakoviny prsu v běžné populaci, stejně jako u pacientek s variantami v genech *FANCS/BRCA1* a *FANCD1/BRCA2* [16, 19]. Zda ke stejnému ochrannému účinku perorální antikoncepce dochází u jedinců s POI nebo FA, kteří mají varianty v genu *FANCD1/BRCA2 ,* není známo [20*,* 21].

Ženy v běžné populaci, které zažijí POI a neužívají HT, mají tendenci k vyšší míře osteoporózy, kardiovaskulárních onemocnění a mrtvice, celkové nemocnosti a úmrtnosti ve srovnání s těmi, které užívají hormony [22]. Také není jasné, zda jsou rizika HT popsaná u postmenopauzálních žen stejná pro ženy s POI, které nahrazují a dostávají fyziologické hladiny hormonů. Proto by měla být HT doporučena pacientkám s FA, které mají POI a neužívají antikoncepci. Cíle HT u POI zahrnují hladiny, které udržují zdraví kostí, kardiovaskulární a sexuální zdraví [16]. Hormonální terapie také zůstává nejúčinnější léčbou příznaků menopauzy (tabulky 1 a 2).

Tabulka 1. Léky pro zvládání návalů horka během menopauzy.

Činidlo	Typ léku	Dávka	Poznámky
Kombinovaná hormonální terapie (HT) [23]	Hormon (estrogen a progestogen)	K dispozici je několik perorálních a transdermálních (kožní náplast) možností	Obecně kontraindikováno pro přeživší rakoviny prsu; kombinovaná terapie doporučena pro pacientky, které mají dělohu; pacientky mohou zažít děložní krvácení po ukončení terapie
Fluoxetin, Paroxetin [24]	Selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)	Fluoxetin: 20 mg denně Paroxetin: 10-25 mg denně	Kontraindikace zahrnují neuroleptický syndrom, serotoninový syndrom; lékové interakce s tamoxifenem
Escitalopram nebo Citalopram [24]	SSRI	Escitalopram: 10-20 mg denně Citalopram: 10-20 mg denně	Kontraindikace zahrnují neuroleptický syndrom, serotoninový syndrom; lze použít s tamoxifenem
Venlafaxin, Desvenlafaxin [24]	Selektivní inhibitor zpětného vychytávání norepinefrinu (SNRI)	Venlafaxin: 37,5-150 mg denně Desvenlafaxin: 100-150 mg denně	Kontraindikace zahrnují neuroleptický syndrom, serotoninový syndrom; lze použít s tamoxifenem; vedlejší účinky, včetně sucha v ústech, anorexie a nevolnosti, jsou častější při vyšších dávkách
Gabapentinoidy [24]	Antikonvulzivum	300 mg ústy až třikrát denně	Zlepšení návalů horka; vedlejší účinky, včetně závratí, nestability a ospalosti, zpočátku pociťované, se obecně časem zlepšují
Megestrol acetate [23]	Hormon (progestogen)	20-40 mg denně	Pacientky mohou zažít děložní krvácení po ukončení terapie; může způsobit nadýmání; stimuluje chuť k jídlu
Norethindrone	Hormon (progestogen)	NA: 5-10 mg denně	Vedlejší účinky zahrnují nadýmání, přibývání na váze, žaludeční nevolnost, průjem, plynatost
Konjugované estrogeny a bazedoxifen [23, 25, 26]	Hormon (estrogen a selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM))	0,625 mg/20 mg denně	Vedlejší účinky zahrnují svalové křeče, nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha
Pyl z květů [24, 27, 28]	Květový pyl, nehormonální	2 tablety denně	Žádná kontraindikace, i při alergii na včely; vždy se poraďte s lékařem před zahájením jakékoli medikace
Klonidin-hydrochlorid [24]	Antihypertenzivum	0,1 mg ústy dvakrát denně, nebo 0,1 mg transdermální náplastí týdně	Méně často používané; vedlejší účinky zahrnují hypotenzi, točení hlavy, sucho v ústech, závratě, sedaci a zácpu

Tabulka 2. Hormonální léky pro zvládání vaginální suchosti a genitourinárních příznaků menopauzy.

Činidlo	Typ léku	Dávka	Poznámky
Hormonální léčba [29]	Hormonální krém (estrogen)	½-1 plný aplikátor zavedený do vagíny před spaním po dobu 10 dnů; poté dvakrát týdně pro udržení	Nepořádek; vstřebává se do celkového oběhu
Estradiolový vaginální kroužek [30]	Hormonální kroužek (estrogen)	1 kroužek 7,5 mcg/24h, zavedený do vagíny každé 3 měsíce	Minimálně se vstřebává do celkového oběhu; kroužky s vyšší dávkou vyžadují použití progestinu
Estradiolové tablety [31, 32]	Hormon (estrogen)	10 mcg tableta 1 tableta zavedená do vagíny před spaním po dobu 14 dnů; poté dvakrát týdně pro udržení	Minimální vstřebávání do celkového oběhu

Zjištění z Women's Health Initiative, probíhající studie zdravotních problémů u postmenopauzálních žen, zpočátku uváděla, že HT je spojena s mírně zvýšeným rizikem rakoviny prsu a zvýšeným rizikem srdečního infarktu, mrtvice a tromboembolického onemocnění, zatímco chránila před úbytkem kostní hmoty [33]. Nedávné přehodnocení těchto údajů ze studie však naznačuje, že kontinuální léčba pouze estrogenem buď snižuje, nebo nemá žádný vliv na riziko rakoviny prsu [34]. Tato pozorování se nemusí vztahovat na všechny estrogenové přípravky, protože ne všechny estrogeny byly studovány a typ studovaného estrogenu může mít ochranné účinky na prsa. Důležité je, že pouze ženy, které podstoupily hysterektomii, jsou kandidátkami na léčbu pouze estrogenem a kombinovaná terapie estrogenem a progestiny vedla k mírně zvýšenému riziku rakoviny prsu. Nicméně, jak bylo uvedeno výše, tato rizika byla pozorována u postmenopauzálních žen a nepředpokládá se, že by se vztahovala na mladší ženy s POI.

Hustota kostí

Většina dětí a dospívajících s FA má normální hustotu kostních minerálů, pokud jsou výsledky upraveny podle vzrůstu [35]; pacientky s FA však mohou mít nízkou hustotu kostí kvůli vedlejším účinkům léčby HCT. Jedinci, kteří podstoupí POI před dosažením maximální kostní hmoty ve věku 30 let a kteří neužívají hormonální terapii, jsou ohroženi zlomeninami kostí a mohou vyvinout osteoporózu s dalším úbytkem kostní hmoty. Existuje mnoho možností léčby osteoporózy, včetně léků známých jako bisfosfonáty, včetně alendronátu a risedronátu, které zabraňují resorpci kostí, a hormonů (estrogen a raloxifen), které budují kosti. Pacientky, které netolerují perorální léky nebo které jsou rezistentní vůči jiné léčbě, mohou profitovat z infuzí kyseliny zoledronové nebo teriparatidu. K prevenci

úbytku kostní hmoty by většina postmenopauzálních pacientek s FA, včetně těch s POI, měla užívat doplňky vápníku (1200-1500 mg denně) a vitaminu D (400-800 IU denně). Mnoho žen má nedostatek vitaminu D, což může být částečně způsobeno používáním opalovacích krémů, které mohou snížit množství vitaminu D, které tělo produkuje v reakci na vystavení slunečnímu záření. Hladiny vitaminu D lze testovat, aby se zjistilo, zda je suplementace nutná.

Sexuální zdraví

Je důležité, aby klinici prověřovali a řešili obavy o sexuální zdraví, protože sexualita je důležitým aspektem kvality života. Primární ovariální insuficience může být doprovázena mnoha příznaky, které mohou zhoršit sexuální funkci ženy, včetně návalů horka, vaginální suchosti a dyspareunie (navrhovaná hormonální léčba těchto příznaků je diskutována výše a uvedena v tabulkách 1 a 2). Stavy související s předchozí léčbou, jako je vulvovaginální GvHD, mohou také ovlivnit sexuální funkci.

Léčba sexuální dysfunkce je individualizována pro každou pacientku. Existuje hormonální terapie a mnoho nehormonálních možností pro zvládání menopauzálních příznaků (vzorek dostupných možností lze nalézt v tabulkách 1 a 2**).** U pacientek s POI může být kromě systémové HT pro genitourinární příznaky menopauzy nutná lokální estrogenová terapie. Vaginální suchost a bolest při pohlavním styku lze také léčit volně prodejnými produkty, včetně dlouhodobě působících zvlhčovačů, lubrikantů, kapslí a čípků s vitaminem E a vaginální kyseliny hyaluronové [36-38]. Pacientky s POI nebo vulvovaginální GvHD mohou také potřebovat léčbu vaginálními dilatátory, pokud je přítomna vaginální stenóza. Fyzikální terapie, včetně fyzioterapie pánevního dna, může být pro některé pacientky rovněž vhodná. Kromě toho mohou být ženy s chronickými zdravotními stavy vystaveny zvýšenému riziku deprese, obav z tělesného vzhledu nebo sociální izolace, což může také ovlivnit sexuální funkci. Problémy duševního zdraví a/nebo vztahové problémy související se sexuální dysfunkcí je nejlépe řešit, podle potřeby, s psychologem, psychiatrem nebo terapeutem sexuálního zdraví.

Reprodukční životnost, plodnost a těhotenství

Pacientky s FA mohou mít děti, ale často zažívají sníženou plodnost a zkrácenou reprodukční životnost v důsledku opožděného menarche, časné menopauzy a snížené plodnosti [4, 6, 39, 40].

Některé faktory, které ovlivňují plodnost a reprodukční zdraví u pacientek s FA, zahrnují:

- Předčasná menopauza
- Řídká menstruace (oligomenorea)
- Absence menstruace (amenorea)
- Radioterapie a chemoterapie před transplantací hematopoetických buněk (HCT)

Antikoncepce

Antikoncepční poradenství je ústřední součástí gynekologické péče pro sexuálně aktivní pacientky s FA, které si nepřejí otěhotnět; toto poradenství zahrnuje i pacientky s diagnózou POI, protože u nich může dojít k nepředvídatelné, náhodné ovulaci, což vede k 5–10% šanci na spontánní otěhotnění. Pokud jsou pacientky s FA v reprodukčním věku sexuálně aktivní a těhotenství není žádoucí, doporučuje se používání antikoncepce a vynechání menstruace vyžaduje těhotenský test [41]. Perorální antikoncepční pilulky lze také předepsat ke zlepšení pravidelnosti menstruace u pacientek s nepravidelným cyklem. Antikoncepční poradenství pro pacientky s FA také poskytuje příležitost zdůraznit důležitost praktik bezpečného sexu a screeningu pohlavně přenosných infekcí (STI) [42] a očkování proti lidskému papilomaviru (HPV) (více podrobností viz strana 129 této kapitoly).

Plodnost a míra otěhotnění

Těhotenství byla hlášena u pacientek s FA, a to jak u těch, které byly léčeny pomocí HCT, tak u těch, které léčeny nebyly [39, 40]. Ve všech zprávách otěhotnělo jen velmi málo pacientek s FA po 30. roce věku; většina porodů u pacientek s FA proběhne do poloviny 20. let věku. Některé ženy s FA, u nichž k těhotenství došlo ve vyšším věku, mohou mít mírnější formy FA a zdají se být neovlivněny, dokud není během těhotenství diagnostikována zhoršující se anémie související s FA [43].

Většina informací o plodnosti u pacientek s FA, které nepodstoupily HCT, je sestavena z kazuistik, které naznačují, že tyto ženy mají nízkou míru otěhotnění, v rozmezí od 15 % u žen na androgenní terapii do 29 % u žen, které androgeny neužívají [39]. Tato nízká míra plodnosti je podpořena zvířecími modely FA [6]. Ženy, které otěhotní během užívání androgenů, by měly okamžitě ukončit androgenní terapii, aby se minimalizovalo riziko maskulinizace ženského plodu.

Pokud jde o těhotenství po HCT, ze 101 pacientek s FA starších 16 let, které podstoupily HCT během 30letého období, pouze 10 pacientek (10 %) otěhotnělo a všechny děti se narodily před 26. rokem věku [40]. Z těchto 10 pacientek měly čtyři po dvou dětech. Pět z těchto pacientek vykazovalo před otěhotněním alespoň přechodné známky ovariálního selhání. V této studii byl medián věku při transplantaci 12 let a k těhotenství došlo 4–17 let po HCT [40]. Tato míra otěhotnění je poněkud vyšší než míra otěhotnění hlášená po HCT v transplantační populaci obecně. Tato vyšší míra může být způsobena nižšími dávkami radiace a chemoterapie, které pacientky s FA dostaly, a jejich relativně nižším věkem při transplantaci.

Sledování primárního ovariálního selhání a neplodnosti

Reprodukční endokrinologové a další klinici v současné době hodnotí antimüllerův hormon (AMH) jako marker „ovariální rezervy“ neboli odhad počtu

nezralých folikulů, které se později mohou stát zralými oocyty. Antimüllerův hormon je tvořen malými, nezralými folikuly ve vaječníku a během menstruačního cyklu se nemění, ale během reprodukčního života ženy pomalu klesá. V jedné studii pacientek s FA byla hladina AMH extrémně nízká u všech pacientek starších 25 let, což odráží známou nízkou plodnost a primární ovariální selhání (POI) u těchto žen [44]. Kromě toho bylo prokázáno, že chemoterapie alespoň dočasně snižuje hladiny AMH [45]. Vzhledem k těmto pozorováním může měření hodnot AMH v průběhu času umožnit pacientkám s FA vyhledat léčbu pro zachování plodnosti před nebo v době, kdy jsou zjištěny klesající hladiny AMH, ještě před nástupem POI.

Rizika pro plodnost a metody zachování plodnosti

Pacientky s FA mají obecně nízkou plodnost a některé léčebné postupy zahrnující chemoterapii nebo pánevní radiaci mohou budoucí plodnost dále zhoršit. Zejména režimy HCT obvykle vyžadují předtransplantační chemoterapii a radiaci, které představují významné riziko neplodnosti. V únoru 2013 vydal Etický výbor Americké společnosti pro reprodukční medicínu pokyny pro zachování plodnosti a reprodukci u onkologických pacientů [46]. Nejdůležitějším sdělením těchto pokynů je, že lékaři by měli pacientky informovat o možnostech zachování plodnosti před zahájením terapií, které jsou gonadotoxické**.** Známá rizika neplodnosti a POI u pacientek s FA vedla k úvahám o elektivní kryokonzervaci oocytů nebo embryí předtím, než dojde k primárnímu ovariálnímu selhání.

Kryokonzervace embryí i vajíček má vynikající úspěšnost a lze o ní uvažovat vždy, když je klinicky dostupná a medicínsky proveditelná. Proces kryokonzervace embryí nebo vajíček vyžaduje měsíc nebo déle. V prostředí léčby rakoviny se nezdá, že by to ohrozilo včasnou léčbu rakoviny nebo zvýšilo riziko úmrtnosti [47, 48]. Nicméně zdravotní stav pacientky a naléhavost dokončení dalších kroků léčby (například zahájení urgentní terapie pro diagnózu rakoviny) zůstávají faktory omezujícími rychlost. Nové protokoly asistované reprodukce umožňují kratší dobu do odběru oocytů.

S pacientkami by měly být probrány další realistické možnosti dosažení mateřství, včetně dárcovských vajíček, adopce a náhradního mateřství. Aktivně se sleduje několik možností, včetně agonistů hormonu uvolňujícího gonadotropin [9], kteří se v současnosti používají k potlačení menstruace a navíc mohou chránit vaječníky před gonadotoxickými účinky radiace a chemoterapie, a kryokonzervace ovariální tkáně [22]. Před experimentálními možnostmi jsou však upřednostňovány osvědčené metody zachování plodnosti.

Někteří rodiče dětí s FA zkoumají využití technologií asistované reprodukce, jako je in vitro fertilizace s výběrem embryí a tkáňovou shodou, k početí dalších dětí, které nemají FA. Tyto děti mohou být schopny poskytnout kmenové buňky k pomoci při včasné léčbě svého sourozence s FA (viz kapitola 3). Jako součást asistované

reprodukční technologie lze provést preimplantační genetickou diagnostiku (PGD) k identifikaci stavu FA u embryí a implantovat pouze ta, která jsou FA-negativní (viz kapitola 2). Pokud PGD není k dispozici, lze k určení stavu FA plodu během těhotenství použít amniocentézu nebo odběr choriových klků (CVS).

Rizika během těhotenství a porodu

Když pacientka s FA otěhotní, bez ohledu na to, zda podstoupila HCT, měl by specialista na fetomaternální medicínu úzce spolupracovat s hematologem pacientky. Rizika těhotenství se liší podle současného zdravotního stavu ženy, předchozích diagnóz a předchozí léčby; některá rizika však mohou být společná pro všechny pacientky s FA.

U žen, které nepodstoupily HCT, největší série případů zjistila, že počty krevních buněk během těhotenství významně klesly u více než poloviny pacientek s FA; tento pokles byl spojen s trombocytopenií a potřebou krevních transfuzí, ale nezvýšil riziko úmrtí matky [39]. Naproti tomu podobná míra transfuzí a zvýšené riziko úmrtnosti byly pozorovány u pacientek s jinými typy aplastické anémie, což je stav, který nastává, když kostní dřeň neprodukuje dostatek krevních buněk [39]. Ve srovnání s pacientkami v běžné populaci měly pacientky s FA, které nepodstoupily HCT, vyšší míru těhotenských komplikací, jako je preeklampsie, eklampsie a spontánní potraty [39]. V téže studii měly pacientky s FA vyšší míru císařského řezu než jejich zdravé vrstevnice, což bylo přičítáno malému vzrůstu a malé pánvi pacientek s FA; pacientky s FA měly také vyšší míru nepostupujícího porodu [39].

Gynekologické rakoviny

U pacientek s FA byla hlášena vysoká míra dlaždicobuněčných karcinomů (SCC) dolního genitálního traktu, včetně rakoviny děložního čípku, pochvy, vulvy a řitního otvoru. Pacientky, které podstoupily HCT—zejména ty, u kterých se vyvinula nemoc štěpu proti hostiteli (GvHD) (viz kapitola 3)—mají vyšší riziko SCC ve srovnání s pacientkami, které HCT nepodstoupily [49, 50]. V průměru mají pacientky s FA tendenci vyvinout rakovinu děložního čípku a vulvy ve věku 25, respektive 27 let, zatímco ženy v běžné populaci mají tendenci vyvinout rakovinu děložního čípku ve věku 47 let a rakovinu vulvy ve věku 72 let [51-53]. Tento věkový rozdíl znamená, že mladé pacientky s FA mají několikatisíckrát vyšší riziko rakoviny vulvy a nejméně 100krát vyšší riziko rakoviny děložního čípku ve srovnání s mladými ženami v běžné populaci [51-53]. Z tohoto důvodu by testování na FA mělo být zváženo u každé pacientky, které je diagnostikována rakovina děložního čípku před 30. rokem věku nebo rakovina vulvy před 40. rokem věku.

Lidský papilomavirus a gynekologická rakovina u pacientek s Fanconiho anémií

U jedinců s FA byl záchyt HPV u primárních anogenitálních nebo dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku v jedné studii vysoký [54] a nízký u rakoviny vulvy nebo chybějící u rakoviny hlavy a krku ve dvou dalších studiích [55, 56]. Důležité je, že jiní autoři hlásili vysokou míru záchytu HPV v ústních výplachech u dospělých i dětí [57, 58] a laboratorní studie ukázaly, že ztráta složek dráhy FA v mukózních a kožních buňkách stimuluje proliferaci HPV lézí (prostřednictvím amplifikace genomu HPV). Tyto studie poskytují určité důkazy, že intaktní dráha FA funguje tak, aby omezovala životní cyklus HPV [59]. Variabilní prevalence HPV u dlaždicobuněčných karcinomů, vysoká míra HPV v ústních výplachech u širokého věkového rozmezí jedinců s FA a poznatky o důležité roli, kterou dráha FA hraje při kontrole HPV, společně ilustrují, že naše současné chápání role HPV u nádorů souvisejících s FA je neúplné a naznačují, že je zapotřebí dalšího výzkumu. Rozpory v roli HPV mohou být způsobeny mnoha faktory, včetně rozdílů v množství viru u studovaných jedinců, geografických rozdílů v prevalenci HPV infekce nebo rozdílů ve způsobu rozvoje dlaždicobuněčného karcinomu mezi jedinci s FA. Testování na HPV u pacientek s FA lze provést současně s Pap testem, ačkoliv absence vysoce rizikových typů HPV u pacientek s FA by neměla měnit interval screeningu. Jedinci s dlaždicobuněčnou intraepiteliální lézí (SIL) genitálního traktu mohou také vyžadovat anální cytologii, anoskopii a biopsii léze k identifikaci anální SIL a rakoviny.

Doporučení pro očkování proti lidskému papilomaviru

Současné pokyny amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) doporučují rutinní očkování proti HPV u žen i mužů [60]. Existuje mnoho různých typů HPV; současná vakcína chrání před získáním devíti typů HPV, které jsou nejčastěji spojovány s rakovinou děložního čípku, pochvy a vulvy a genitálními bradavicemi. Vakcína je dostupná pro věk 9–45 let [61]; v ideálním případě by měla být vakcína podána předtím, než byla pacientka někdy vystavena HPV pohlavním stykem. Pro zdravé jedince ve věku 15 let a starší se doporučují tři dávky vakcíny. Pro zdravé jedince ve věku 9–14 let se k dosažení stejné imunitní odpovědi doporučují pouze dvě dávky vakcíny [62]. Dlouhodobá účinnost očkování proti HPV není známa, ale studie ukázaly, že imunitní ochrana vakcínou trvá u zdravých jedinců nejméně 10 let [62]. Protože pacientky s FA mají zvýšené riziko dlaždicobuněčných karcinomů dolního genitálního traktu, důrazně se doporučuje, aby podstoupily očkování proti HPV od 9 let věku. Nedávné malé průřezové studie jedinců s FA po očkování proti HPV ukázaly podobnou, trvalou odpověď ve srovnání se studiemi u zdravých dobrovolníků, což naznačuje, že pacientky s FA budou na očkování reagovat [63, 64]. V současné době není známo, zda pacientky s FA, které podstoupí očkování, budou potřebovat všechny tři dávky vakcíny v sérii nebo posilovací dávky

později v životě. Ačkoliv vakcíny proti HPV nebudou léčit ani vyléčit stávající onemocnění související s HPV, mohou zabránit získání typů HPV, které v současnosti nejsou přítomny. Protože vakcíny proti HPV nezabrání všem rakovinám dolního genitálního traktu pozorovaným u pacientek s FA, měly by očkované ženy podstupovat pravidelný gynekologický screening, včetně Pap testu. Po transplantaci se doporučuje přeočkování (nebo očkování) proti HPV, protože to sníží riziko získání HPV po HCT a může snížit výskyt onemocnění souvisejících s HPV, což může následně pomoci minimalizovat riziko sekundárních rakovin [65]. Pacientky s FA očkované po HCT mají podobné imunitní odpovědi jako ty, které HCT nepodstoupily, a zdravé ženy [63, 64].

Sledování gynekologické rakoviny

Včasná detekce prekancerózních lézí u jedinců s FA je nezbytná pro maximalizaci přežití. Probíhá debata ohledně harmonogramu gynekologického screeningu rakoviny pro pacientky s FA. I když je důležité být ostražitý, je stejně důležité nezatěžovat pacientky nadměrným testováním, úzkostí při čekání na výsledky a potenciálně zbytečnými zákroky. S tímto vědomím, a protože tyto pacientky mají vysoké riziko časné rakoviny vulvy a opožděné puberty, by pacientky s FA měly začít s gynekologickým screeningem rakoviny v mladším věku, než se obvykle doporučuje pro ženy v běžné populaci. Pacientky s FA by měly začít s vizuálními prohlídkami zevních genitálií ve věku 13 let. Sexuálně aktivní pacientky s FA a všechny ženy s FA, kterým je 18 let nebo více, by měly podstupovat pravidelné, komplexní gynekologické prohlídky, včetně Pap testu a pečlivé kontroly děložního čípku, pochvy a vulvy. Pro srovnání, současné pokyny pro ženy bez FA doporučují zahájit Pap testování ve věku 21 let [66].

Doporučení pro kolposkopii a biopsii

Kolposkopie vulvy, pochvy nebo děložního čípku by měla být provedena, pokud jsou při vizuální kontrole viditelné jakékoli abnormální oblasti nebo pokud je test cervikální cytologie abnormální. Léze identifikované během kolposkopie nebo rutinní prohlídky by měly být neprodleně bioptovány. Klinici by měli bioptovat i ty léze, které mají benigní vzhled, protože maligní léze mohou mít atypický vzhled a biopsie je jediným způsobem, jak vyloučit prekancerózní onemocnění vyžadující léčbu nebo rakovinu. Každá pacientka s FA, které je diagnostikována dlaždicobuněčná intraepiteliální léze (SIL, prekancerózní stav, který zvyšuje riziko vzniku rakoviny), by měla každé čtyři až šest měsíců podstupovat gynekologické prohlídky s biopsií všech identifikovaných lézí.

Pacientky s FA a klinici mohou shledat zvýšené problémy s Pap testy a kolposkopií. Může existovat vyšší míra výsledků Pap testů „neuspokojivé pro hodnocení“ kvůli nedostatečnému množství buněk, pravděpodobně související s hypoestrogenismem z primárního ovariálního selhání. Vaginální atrofie spojená s hypoestrogenismem může také způsobit zvýšené nepohodlí při vyšetření zrcadly u těchto pacientek. Toto nepohodlí lze minimalizovat, pokud

klinici provádějí vyšetření pomocí dětských nebo velmi úzkých zrcadel, a to i u dospělých pacientek, a navíc zrcadlo mažou teplou vodou nebo tenkou vrstvou lubrikantu na gelové bázi. U vybraných pacientek mohou být vhodné zákroky v anestezii.

S ohledem na tyto výzvy musí klinici zvážit rizika a přínosy přísného dodržování výše uvedených pokynů pro Pap testy a kolposkopii, které vycházejí z odborného názoru, a někdy vypracovat individualizovaný plán následných kontrol, který splňuje dlouhodobé cíle screeningu. Například u pacientek, jejichž výsledky Pap testů jsou „neuspokojivé“, současné pokyny Americké společnosti pro kolposkopii a cervikální patologii doporučují opakování Pap testu za 2–4 měsíce; u pacientky s FA s jinak normálně vypadajícími zevními genitáliemi a vyšetřením zrcadly však může být žádoucí o něco delší interval, zejména pokud je zahájena intervence, jako je vaginální estrogen k léčbě hypoestrogenismu, nebo pokud je k provedení Pap testu vyžadována sedace. Rizika a přínosy kolposkopie pro pacientku s vizuálně normálním děložním čípkem a genitálním traktem a výsledkem Pap testu atypických dlaždicových buněk neurčeného významu (ASCUS), který je HPV negativní, jsou příležitostí ke sdílenému rozhodování ohledně možností kolposkopického vyšetření versus zvýšené frekvence Pap testů pro sledování.

Chirurgická léčba gynekologické rakoviny

Optimální léčbou genitálních bradavic nebo SIL je chirurgická excize nebo ablace. Léze na vulvě lze také léčit imunomodulačními léky, jako je imikvimod, 5-fluoruracil (5-FU) nebo alfa interferon [67, 68]. Genitální oblast pacientky by měla být během imunomodulační léčby pravidelně kontrolována, aby se zjistilo, zda léčba funguje, a aby se identifikovaly případné nežádoucí vedlejší účinky. Pacientky s FA, které mají rozsáhlou SIL vulvy, mohou mít prospěch z kombinace chirurgické a medikamentózní léčby, jak bylo hlášeno u jiných populací pacientů [69]. Pacientky s jinými imunodeficity obvykle reagují na imunomodulátory během několika týdnů, a proto mohou mít pacientky s FA prospěch z dlouhodobé imunomodulační léčby kvůli pravděpodobnosti recidivující nebo refrakterní SIL. Pacientky, kterým byla diagnostikována rakovina genitálního traktu, by měly být okamžitě odeslány ke gynekologickému onkologovi.

Screening rakoviny prsu u pacientek s Fanconiho anémií

Pět genů zapojených do Fanconiho anémie (FA) jsou geny náchylnosti k rakovině prsu (viz kapitola 2*): FANCD1/BRCA2, FANCJ/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C* a *FANCS/BRCA1*. Riziko rakoviny prsu pro jedince s FA, kteří nesou varianty v těchto genech nebo jiných genech FA, nebylo stanoveno; proto je zapotřebí dalšího výzkumu k

vypracování pokynů pro screening rakoviny prsu pro pacientky s FA (bez ohledu na jejich specifickou variantu FA).

Screening pro ženy v běžné populaci, které jsou nositelkami variant v genech *FANCD1/BRCA2* a *FANCS/BRCA1* , začíná každoročními prohlídkami prsů a každoročním vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) prsů od 25 let věku. Frekvence zobrazování se ve 30 letech zvyšuje na dvakrát ročně a zahrnuje klinická vyšetření prsů a mamografii střídající se s MRI [70]. V některých případech se mamografie i MRI provádějí současně, buď ročně nebo pololetně. Ultrazvuk doporučuje americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv ve spojení s mamografií, zejména u žen s hustou tkání prsů [71-73].

Není jasné, zda se doporučení pro mamografický screening vztahují na jedince s FA, protože mají zvýšenou citlivost na radiační expozici kvůli svým základním genetickým defektům v opravě DNA. Dlouhodobá rizika radiační expozice musí být zvážena oproti přínosům včasné detekce [74]. Magnetická rezonance může snížit radiační expozici u pacientek s FA a je velmi citlivá na detekci nádorů prsu, které mohou být přehlédnuty jinými screeningovými technikami. MRI však nemůže definitivně klasifikovat nádory jako benigní nebo maligní a má vysokou míru falešně pozitivních výsledků; proto se tato technika obvykle používá ve spojení s mamografií [70]. Studie, která hodnotila použití MRI pro screening rakoviny prsu, zjistila, že skeny premenopauzálních žen měly vysoké pozadí zesílení bez ohledu na načasování v rámci menstruačního cyklu, což vedlo k vysoké míře falešně pozitivních diagnóz rakoviny; diagnostická kritéria pro podezřelé léze však zůstala stejná bez ohledu na zvýšenou míru falešně pozitivních výsledků [75]. Zdá se, že magnetická rezonance je citlivější pro detekci nádorů u pacientek, které prošly menopauzou, a to i u těch, které užívají hormonální terapii, což způsobuje, že tkáň prsu je méně hustá [76, 77]. V budoucnu může být MRI u postmenopauzálních pacientek s FA upřednostňována před mamografií jako způsob, jak minimalizovat radiační expozici z mamografů [78]; tento přístup však nebyl v populaci s FA studován.

Shrnutí

Pacientky s FA čelí gynekologickým problémům, včetně pozdního nástupu puberty, abnormálního menstruačního krvácení, primárního ovariálního selhání, rakoviny a snížené plodnosti. Gynekologická péče pro pacientky s FA by měla pokrývat celé spektrum těchto komplikací a silně se zaměřit na screening rakoviny. Gynekologické posouzení opožděné puberty a genitálních lézí u pacientek s FA by mělo začít ve věku 13 let kompletním vulvovaginálním vyšetřením a Pap testem, jakmile se pacientka stane sexuálně aktivní nebo do 18 let věku. Screening gynekologické rakoviny by měl být prováděn každých 6–12 měsíců s okamžitým odesláním ke gynekologickému onkologovi, jakmile jsou gynekologické rakovinné léze potvrzeny biopsií. Chirurgická resekce je v současnosti nejlepší kurativní možností pro gynekologické rakoviny u pacientek s FA; proto je včasná detekce nezbytná. V současné době neexistují žádné konsenzuální pokyny pro screening rakoviny prsu u pacientek s FA; je zapotřebí dalšího výzkumu k definování rizika rakoviny prsu u pacientek s FA.

Nadační fond pro výzkum Fanconiho anémie uznává následující příspěvky autorů k 5. vydání:

Mercedes Castiel, MD*
Lesley Breech, MD
Stephanie Cizek, MD
Melissa Merideth, MD
Pamela Stratton, MD

**Předsedkyně sekčního výboru*

Reference

1. Fenichel, P., *Opožděná puberta.* Endocr Dev, 2012. 22: s. 138-159.
2. *Stanovisko výboru ACOG č. 651: Menstruace u dívek a dospívajících: Použití menstruačního cyklu jako vitálního znaku.* Obstet Gynecol, 2015. 126(6): s. e143-6.
3. Genazzani, A.D., et al., *Diagnostický a terapeutický přístup k hypotalamické amenoree.* Ann N Y Acad Sci, 2006. 1092: s. 103-13.

4. Petryk, A., et al., *Endokrinní poruchy u Fanconiho anémie: doporučení pro screening a léčbu.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(3): s. 803-11.

5. Giri, N., et al., *Endokrinní abnormality u pacientů s Fanconiho anémií.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): s. 2624-31.

6. Tsui, V. a W. Crismani, *Dráha Fanconiho anémie a plodnost.* Trends Genet, 2019. 35(3): s. 199-214.

7. Milroy, C.L. a K.P. Jones, *Gynekologická péče u pacientů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk: přehled.* Obstet Gynecol Surv, 2010. 65(10): s. 668-79.

8. Meirow, D., et al., *Prevence závažné menoragie u onkologických pacientek s trombocytopenií vyvolanou léčbou pomocí agonisty hormonu uvolňujícího luteinizační hormon a depomedroxyprogesteron-acetátu.* Cancer, 2006. 107(7): s. 1634-41.

9. Cima, L.N., A. Colita a S. Fica, *Perspektivy léčby pomocí GnRHa u pacientek podstupujících transplantaci hematopoetických kmenových buněk.* Endocr Connect, 2017. 6(8): s. R162-R170.

10. Poorvu, P.D., et al., *Použití a účinnost agonistů hormonu uvolňujícího gonadotropin pro profylaktické potlačení menstruace u postmenarchálních žen, které podstupují transplantaci hematopoetických buněk.* J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016. 29(3): s. 265-8.

11. Chang, K., M.A. Merideth a P. Stratton, *Použití hormonů pro terapeutickou amenoreu a antikoncepci během transplantace hematopoetických buněk.* Obstet Gynecol, 2015. 126(4): s. 779-84.

12. Hamilton, B.K., et al., *Klinické řízení chronické genitální GvHD.* Bone Marrow Transplant, 2017. 52(6): s. 803-810.

13. Ciavattini, A. a N. Clemente, *Chronická nemoc štěpu proti hostiteli ženského genitálního traktu: přehled literatury.* Anticancer Res, 2015. 35(1): s. 13-7.

14. Shanis, D., et al., *Rizikové faktory a načasování infekce lidským papilomavirem (HPV) genitálií u žen, které přežily transplantaci kmenových buněk: longitudinální studie.* Bone Marrow Transplant, 2018. 53(1): s. 78-83.

15. Kornik, R.I. a A.S. Rustagi, *Vulvovaginální nemoc štěpu proti hostiteli.* Obstet Gynecol Clin North Am, 2017. 44(3): s. 475-492.

16. Committee on Gynecologic, P., *Stanovisko výboru č. 698: Hormonální terapie u primárního ovariálního selhání.* Obstet Gynecol, 2017. 129(5): s. e134-e141.

17. Cartwright, B., et al., *Hormonální substituční terapie versus kombinovaná perorální antikoncepční pilulka u předčasného ovariálního selhání: Randomizovaná kontrolovaná studie účinků na hustotu kostních minerálů.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(9): s. 3497-505.

18. Crofton, P.M., et al., *Fyziologická versus standardní náhrada pohlavních steroidů u mladých žen s předčasným ovariálním selháním: účinky na získávání a obrat kostní hmoty.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73(6): s. 707-14.

19. Morch, L.S., et al., *Současná hormonální antikoncepce a riziko rakoviny prsu.* N Engl J Med, 2017. 377(23): s. 2228-2239.

20. Cibula, D., et al., *Perorální antikoncepce a riziko rakoviny vaječníků a prsu u nositelek mutace BRCA: meta-analýza.* Expert Rev Anticancer Ther, 2011. 11(8): s. 1197-207.

21. Havrilesky, L.J., et al., *Perorální antikoncepční pilulky jako primární prevence rakoviny vaječníků: systematický přehled a meta-analýza.* Obstet Gynecol, 2013. 122(1): s. 139-47.

22. Parker, W.H., et al., *Dlouhodobá úmrtnost spojená s ooforektomií ve srovnání se zachováním vaječníků ve studii Nurses' Health Study.* Obstet Gynecol, 2013. 121(4): s. 709-16.

23. The, N.H.T.P.S.A.P., *Stanovisko k hormonální terapii z roku 2017 od Severoamerické menopauzální společnosti.* Menopause, 2017. 24(7): s. 728-753.

24. *Nehormonální léčba vazomotorických symptomů spojených s menopauzou: stanovisko z roku 2015 od Severoamerické menopauzální společnosti.* Menopause, 2015. 22(11): s. 1155-72; kvíz 1173-4.

25. Goldberg, T. a B. Fidler, *Konjugované estrogeny/bazedoxifen (Duavee): Nový prostředek pro léčbu středně závažných až závažných vazomotorických symptomů spojených s menopauzou a prevenci postmenopauzální osteoporózy.* P T, 2015. 40(3): s. 178-82.

26. Kagan, R., et al., *Úvahy pacientek při léčbě menopauzálních symptomů: role konjugovaných estrogenů s bazedoxifenem.* Ther Clin Risk Manag, 2016. 12: s. 549-62.

27. Hellstrom, A.C. a J. Muntzing, *Pylový extrakt Femal--neestrogenní alternativa k hormonální terapii u žen s menopauzálními symptomy.* Menopause, 2012. 19(7): s. 825-9.

28. Goldstein, S.R., M. Espie a R. Druckmann, *Inhibuje purifikovaný švédský pyl, nehormonální léčba vazomotorických symptomů, enzymatický systém CYP2D6?* Menopause, 2015. 22(11): s. 1212-4.

29. Rioux, J.E., et al., *Vaginální tableta 17beta-estradiolu versus vaginální krém s konjugovanými koňskými estrogeny k úlevě od menopauzální atrofické vaginitidy.* Menopause, 2000. 7(3): s. 156-61.

30. Weisberg, E., et al., *Endometriální a vaginální účinky nízké dávky estradiolu podávaného vaginálním kroužkem nebo vaginální tabletou.* Climacteric, 2005. 8(1): s. 83-92.

31. Bachmann, G., et al., *Účinnost vaginálních tablet s nízkou dávkou estradiolu při léčbě atrofické vaginitidy: randomizovaná kontrolovaná studie.* Obstet Gynecol, 2008. 111(1): s. 67-76.

32. Simon, J., et al., *Účinná léčba vaginální atrofie vaginální tabletou s ultra-nízkou dávkou estradiolu.* Obstet Gynecol, 2008. 112(5): s. 1053-60.

33. Rossouw, J.E., et al., *Rizika a přínosy estrogenu plus progestinu u zdravých postmenopauzálních žen: hlavní výsledky z randomizované kontrolované studie Women's Health Initiative.* JAMA, 2002. 288(3): s. 321-33.

34. Manson, J.E., et al., *Menopauzální hormonální terapie a zdravotní výsledky během intervenční a prodloužené post-intervenční fáze randomizovaných studií Women's Health Initiative.* JAMA, 2013. 310(13): s. 1353-68.

35. Rose, S.R., et al., *Hustota kostních minerálů je u dětí s Fanconiho anémií normální.* Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): s. 1034-8.

36. Chen, J., et al., *Hodnocení účinnosti a bezpečnosti vaginálního gelu s kyselinou hyaluronovou ke zmírnění vaginální suchosti: multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, paralelní klinická studie.* J Sex Med, 2013. 10(6): s. 1575-84.

37. Edwards, D. a N. Panay, *Léčba vulvovaginální atrofie/genitourinárního syndromu menopauzy: jak důležité je složení vaginálního lubrikantu a hydratačního krému?* Climacteric, 2016. 19(2): s. 151-61.

38. Panay, N., a kol., *Doporučení Britské společnosti pro menopauzu a organizace Women's Health Concern z roku 2013 ohledně hormonální substituční terapie.* Menopause Int, 2013. 19(2): s. 59-68.

39. Alter, B.P., a kol., *Fanconiho anémie a těhotenství.* Br J Haematol, 1991. 77(3): s. 410-8.

40. Nabhan, S.K., a kol., *Obnova fertility a těhotenství po alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk u pacientek s Fanconiho anémií.* Haematologica, 2010. 95(10): s. 1783-7.

41. *Stanovisko výboru č. 605: primární ovariální insuficience u adolescentek a mladých žen.* Obstet Gynecol, 2014. 124(1): s. 193-7.

42. Practice, A.C.o.G., *Stanovisko výboru ACOG č. 357: Primární a preventivní péče: pravidelná vyšetření.* Obstet Gynecol, 2006. 108(6): s. 1615-22.

43. Sorbi, F., a kol., *Těhotenství u Fanconiho anémie se selháním kostní dřeně: kazuistika a přehled literatury.* BMC Pregnancy Childbirth, 2017. 17(1): s. 53.

44. Sklavos, M.M., a kol., *Deficit anti-mülleriánského hormonu u žen s Fanconiho anémií.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5): s. 1608-14.

45. Dillon, K.E., a kol., *Předléčebné hladiny antimülleriánského hormonu určují rychlost obnovy ovariální rezervy po léčbě: akutní změny ovariální rezervy během chemoterapie a po ní.* Fertil Steril, 2013. 99(2): s. 477-83.

46. Etický výbor Americké společnosti pro reprodukční medicínu. Elektronická adresa, A.a.o., *Zachování fertility a reprodukce u pacientů podstupujících gonadotoxickou léčbu: stanovisko etického výboru.* Fertil Steril, 2018. 110(3): s. 380-386.

47. Allen, P.B., a kol., *Vliv zachování fertility na zpoždění léčby a přežití bez progrese onemocnění u žen s lymfomem: zkušenost jednoho centra.* Br J Haematol, 2018. 180(6): s. 901-904.

48. Moravek, M.B., a kol., *Dlouhodobé výsledky u onkologických pacientů, kteří podstoupili nebo nepodstoupili zachování fertility.* Fertil Steril, 2018. 109(2): s. 349-355.

49. Rosenberg, P.S., a kol., *Riziko spinocelulárního karcinomu hlavy a krku a úmrtí u pacientů s Fanconiho anémií, kteří podstoupili nebo nepodstoupili transplantaci.* Blood, 2005. 105(1): s. 67-73.

50. Alter, B.P., a kol., *Rakovina v kohortě pacientů s dědičnými syndromy selhání kostní dřeně Národního onkologického ústavu po patnácti letech sledování.* Haematologica, 2018. 103(1): s. 30-39.

51. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, a W. Ebell, *Rizika rakoviny u Fanconiho anémie: zjištění z Německého registru Fanconiho anémie.* Haematologica, 2008. 93(4): s. 511-7.

52. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, a B.P. Alter, *Výskyt rakoviny u osob s Fanconiho anémií.* Blood, 2003. 101(3): s. 822-6.

53. Alter, B.P., *Rakovina u Fanconiho anémie, 1927-2001.* Cancer, 2003. 97(2): s. 425-40.

54. Kutler, D.I., a kol., *DNA lidského papilomaviru a polymorfismy p53 u spinocelulárních karcinomů u pacientů s Fanconiho anémií.* J Natl Cancer Inst, 2003. 95(22): s. 1718-21.

55. van Zeeburg, H.J., a kol., *Klinické a molekulární charakteristiky spinocelulárních karcinomů u pacientů s Fanconiho anémií.* J Natl Cancer Inst, 2008. 100(22): s. 1649-53.

56. Alter, B.P., a kol., *Spinocelulární karcinomy u pacientů s Fanconiho anémií a dyskeratosis congenita: hledání lidského papilomaviru.* Int J Cancer, 2013. 133(6): s. 1513-5.

57. Sauter, S.L., a kol., *Orální lidský papilomavirus je u jedinců s Fanconiho anémií běžný.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24(5): s. 864-72.

58. Portugal, M.E.G., a kol., *Vysoká frekvence detekce více typů HPV v orálních stěrech pacientů s Fanconiho anémií.* Transpl Infect Dis, 2019. 21(2): s. e13030.

59. Hoskins, E.E., a kol., *Dráha Fanconiho anémie omezuje replikaci lidského papilomaviru.* J Virol, 2012. 86(15): s. 8131-8.

60. Petrosky, E., a kol., *Použití 9valentní vakcíny proti lidskému papilomaviru (HPV): aktualizovaná doporučení pro očkování proti HPV poradního výboru pro imunizační postupy.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. 64(11): s. 300-4.

61. *Tisková zpráva FDA: FDA schvaluje rozšířené použití vakcíny Gardasil 9 pro jedince ve věku 27 až 45 let*. 2018 [citováno červenec 2020]; Dostupné z: https://www.fda.gov/news-

events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old.

62. Meites, E., A. Kempe, a L.E. Markowitz, *Použití dvoudávkového schématu očkování proti lidskému papilomaviru - aktualizovaná doporučení poradního výboru pro imunizační postupy.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. 65(49): s. 1405-1408.

63. Alter, B.P., a kol., *Protilátková odpověď na vakcínu proti lidskému papilomaviru u subjektů s dědičnými syndromy selhání kostní dřeně.* Vaccine, 2014. 32(10): s. 1169-73.

64. Mehta, P.A., a kol., *Protilátková odpověď na očkování proti lidskému papilomaviru a přirozenou expozici u jedinců s Fanconiho anémií.* Vaccine, 2017. 35(48 Část B): s. 6712-6719.

65. Moscicki, A.B., a kol., *Pokyny pro screening rakoviny děložního čípku u imunosuprimovaných žen bez infekce HIV.* J Low Genit Tract Dis, 2019. 23(2): s. 87-101.

66. Massad, L.S., a kol., *Aktualizované konsenzuální pokyny z roku 2012 pro management abnormálních screeningových testů na rakovinu děložního čípku a prekanceróz.* Obstet Gynecol, 2013. 121(4): s. 829-46.

67. van Seters, M., a kol., *Léčba vulvární intraepiteliální neoplazie lokálním imikvimodem.* N Engl J Med, 2008. 358(14): s. 1465-73.

68. Viera, M.H., a kol., *Genitální infekce virem herpes simplex a lidským papilomavirem: nové a experimentální terapeutické možnosti.* Int J Dermatol, 2010. 49(7): s. 733-49.

69. Sri, T., a kol., *Reaktivace lidského papilomaviru po léčbě genitální reakce štěpu proti hostiteli.* Transpl Infect Dis, 2013. 15(4): s. E148-51.

70. Robson, M. a K. Offit, *Klinická praxe. Management dědičné predispozice k rakovině prsu.* N Engl J Med, 2007. 357(2): s. 154-62.

71. Thigpen, D., A. Kappler, a R. Brem, *Role ultrazvuku při screeningu denzních prsů – přehled literatury a praktická řešení pro implementaci.* Diagnostics (Basel), 2018. 8(1).

72. *FDA prosazuje přelomové změny politiky s cílem modernizovat mamografické služby a zlepšit jejich kvalitu*. 2019, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration).

73. Scheel, J.R., a kol., *Screeningový ultrazvuk jako doplněk mamografie u žen s mamograficky denzními prsy.* Am J Obstet Gynecol, 2015. 212(1): s. 9-17.

74. Berrington de Gonzalez, A., a kol., *Odhadované riziko rakoviny prsu vyvolané zářením při mamografickém screeningu u mladých nositelek mutace BRCA.* J Natl Cancer Inst, 2009. 101(3): s. 205-9.

75. Baltzer, P.A., a kol., *Klinická MR mamografie: jsou počítačem asistované metody lepší než vizuální nebo manuální měření pro analýzu typu křivky? Systematický přístup.* Acad Radiol, 2009. 16(9): s. 1070-6.

76. King, V., a kol., *Vliv menopauzálního stavu na pozadí parenchymálního sycení a fibroglandulární tkáně na MRI prsu.* Eur Radiol, 2012. 22(12): s. 2641-7.

77. Zhang, F., a kol., *Screeningová magnetická rezonance prsu u žen s hormonální substituční terapií.* Eur J Med Res, 2018. 23(1): s. 48.

78. Fakkert, I.E., a kol., *Screening rakoviny prsu u nositelek mutace BRCA1 a BRCA2 po profylaktické salpingo-ooforektomii.* Breast Cancer Res Treat, 2011. 129(1): s. 157-64.