

Metode de prezervare a fertilității la femeile supuse terapiei gonadotoxice sau chirurgiei gonadoreductoare

Fertility preservation methods in women subjected to gonadotoxic treatment or gonadoreducing surgery

Elvira Brătîlă¹,
Monica
Cîrstoiu¹,
Claudia
Mehedințu¹,
Costin
Berceanu²,
Roxana
Bohilțea¹,
Oana Toader¹,
Diana-Elena
Comandașu¹,
Mihai Mitran¹,
Simona
Vlădăreanu¹

1. Universitatea
de Medicină și Farmacie
„Carol Davila”,
Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie,
București, România
2. Universitatea
de Medicină și Farmacie
Craiova,
Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie,
Craiova, România

Autor de corespondență:
Dr. Mihai Mitran
e-mail: michael_digital@
yahoo.com

Abstract

All patients in whom gonadotoxic treatment or gonadal resection is recommended and also present future reproductive intentions should be referred to a specialist in infertility and endocrinology to be detailed fertility preservation options. The gold standard in these cases is the cryopreservation of embryos, being superior to the freezing of oocytes or other techniques. For the cases where freezing embryos it is not possible, cryopreservation of mature oocytes is reasonable. Maturation of oocytes in vitro is an experimental method, with implantation and pregnancy rates lower than if using oocytes matured in vivo. Ovarian tissue cryopreservation is an investigational technique not recommended in patients with ovarian cancer or at increased risk for this pathology, with still uncertain efficacy, but more and more increasingly used. If cryopreservation of embryos or oocytes is not feasible, alternative methods are needed to protect fertility. For cases which are to undergo pelvic radiotherapy, but not to chemotherapy, ovarian transposition outside the field of radiation may be an option. The use of GnRH agonists in women following chemotherapy is not recommended, having unproven benefits and theoretical risks. Alternative methods (ovarian tissue transplantation, donation of oocytes or embryos, the use of surrogate mothers, adoption) are the last choices for cases where the other methods are not available.

Keywords: gonadotoxic treatment, gonadoreducing surgery, fertility preservation

Rezumat

Toate pacientele la care se recomandă tratament gonadotoxic sau rezecție gonadală și prezintă totodată intenții reproductive pentru viitor trebuie îndrumate către un specialist în infertilitate și endocrinologie, pentru a li se detalia opțiunile de prezervare a fertilității. Standardul de aur în aceste cazuri este reprezentat de criogenarea de embrioni, fiind superioară congelării de ovocite sau altor tehnici. Pentru cazurile în care congelarea embrionilor nu este posibilă, criogenarea de ovocite mature este rezonabilă. Maturarea ovocitelor in vitro este o metodă experimentală, cu rate de implantare și obținere a unei sarcini inferioare utilizării de ovocite maturate in vivo. Crioprezervarea țesutului ovarian este o tehnică investigatională, nerecomandată la pacientele cu cancer ovarian sau cu risc crescut pentru această patologie, cu eficacitate încă incertă, dar din ce în ce mai utilizată. Dacă criogenarea de embrioni sau ovocite nu este fezabilă, sunt necesare metode alternative de protejare a fertilității. Pentru cazurile care urmează să fie supuse radioterapiei pelviene, dar nu chimioterapiei, transpoziția ovariană în afara câmpului de iradiere poate fi o opțiune. Utilizarea de agoniști de GnRH la femeile urmând chimioterapie nu este recomandată, având beneficii nedovedite și riscuri teoretice. Metodele alternative (transplantul de țesut ovarian, donarea de ovocite sau embrioni, utilizarea de mame-surogat, adopția) reprezintă alegeri de ultimă intenție pentru cazurile la care celelalte metode nu sunt disponibile.

Cuvinte-cheie: tratament gonadotoxic, chirurgie gonadoreductoare, prezervarea fertilității

Introducere

Necesitatea apariției și dezvoltării metodelor de conservare a fertilității pacientelor supuse tratamentelor citotoxice sau chirurgiei gonadoreductoare a apărut odată cu creșterea ratelor de supraviețuire în patologia malignă și autoimună și totodată a fost susținută de progresul medicinei reproductive. Opțiunea alegerii unei metode

de prezervare a potențialului fertil trebuie oferită oricărei paciente cu vârsta sub 40 de ani, conform majorității studiilor, sau 35 de ani, conform altora, care prezintă risc crescut de insuficiență ovariană prematură⁽¹⁾. Având în vedere complexitatea și particularitatea acestor metode, este imperativă opinia unui specialist în medicina reproductivă, infertilitate și endocrinologie, care, în funcție de

Primit:
08.01.2017
Acceptat:
20.02.2017

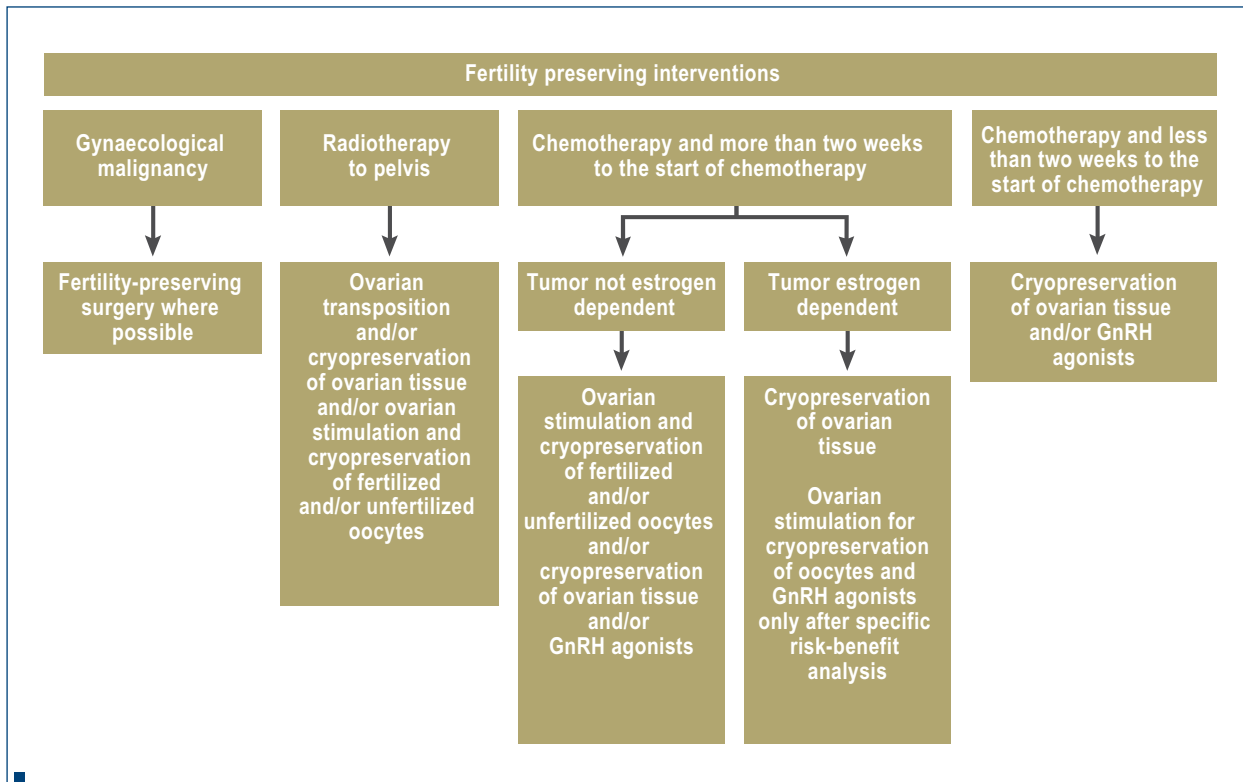


Figura 1. Modalități de preservare a fertilității - adaptat după Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B: Fertility preservation in women - a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 427-35⁽⁴⁾

caracteristicile pacientei (afecțiunea malignă sau autoimună, tratamentul citotoxic sau chirurgia gonadoreductivă planificate, vârsta pacientei, dorința de reproducere ulterioară, existența unui partener, costuri), va individualiza managementul⁽²⁾.

Consilierea pacientei pre-tratament este extrem de importantă în aceste cazuri, planificarea sa fiind optimă imediat după comunicarea diagnosticului⁽³⁾. Recomandările Societății Americane de Oncologie Clinică și ale Societății Americane de Medicină Reproductivă includ dorința femeii în alegerea metodei de preservare a funcției reproductive, aceste paciente prezentând provocări reproductive atât din punct de vedere medical, cât și social. Aceste măsuri trebuie demarate cu două săptămâni înainte de inițierea tratamentului citotoxic, iar riscurile lor au fost apreciate ca minime pe studii prospective de dimensiuni medii (figura 1)⁽⁴⁾.

Metode de preservare a fertilității

Nu au fost efectuate încă studii randomizate pentru compararea intervențiilor terapeutice detaliate mai jos în ceea ce privește impactul asupra infertilității sau supraviețuirea pe termen lung. Singura recomandare comună este reprezentată de atenționarea asupra riscurilor procedurilor de reproducere umană asistată în cazul pacientelor cu cancere estrogen-dependente, din cauza nivelurilor estrogenice crescute generate în cursul acestor terapii.

Crioprezervarea

Reprezintă o metodă de păstrare a potențialului reproductiv cu rezultate dovedite, a cărei eficiență a fost dovedită clinic, aproximativ un sfert din toate procedurile de reproducere umană asistată utilizând embrioni crioprezați⁽⁵⁾. Se pot congela embrioni, ovocite mature sau imature, țesut ovarian sau ovarul integru cu pedicul vascular intact, ca metodă experimentală. Embrionii și ovocitele congelate pot rămâne viabile câțiva ani, însă embrionii crioprezați au o rezistență superioară la decongelare comparativ cu ovocitele nefertilizate.

Crioprezervarea embrionilor

Crioprezervarea embrionilor este o procedură standardizată, utilizată frecvent în cadrul ciclurilor de fertilizare *in vitro*. La pacientele diagnosticate cu malignități care urmează să fie supuse tratamentului citotoxic există însă particularități. În primul rând, există un interval scurt de timp de la diagnostic și până la inițierea chimioterapiei sau radioterapiei, în care poate fi efectuată. Astfel, stimularea ovariană, pentru care este necesar un interval liber de două-trei săptămâni, nu poate fi efectuată în toate cazurile, uneori tratamentul gonadotoxic fiind inițiat imediat. Din cauza acestor restricții temporale, s-a încercat recoltarea de ovocite în timpul fazei luteale fără stimulare prelabilă, cu maturarea și fertilizarea lor *in vitro* și ulterior crioprezervarea acestor embrioni⁽⁶⁾. O altă modalitate prin care se scurtează intervalul de timp necesar stimulării ovariene este reprezentată de inițierea

sa indiferent de momentul ciclului menstrual, de obicei cu asociere de hCG și analog de GnRH. Odată începută chimioterapia, este contraindicată stimularea ovariană, din cauza alterărilor la nivelul ADN-ului ovocitar, fiind necesare cel puțin șase luni de la întreruperea agenților citotoxici, mai ales dacă aceștia sunt alchilanți (de exemplu, ciclofosfamida) pentru a demara acțiunile reproductive⁽⁷⁾. În cazul pacientelor fără partener, opțiunea unei fertilizări *in vitro* poate fi oferită doar apelând la o bancă de spermă. Există de asemenea și țări în care legislația interzice crioprezervarea embrionilor, apărând astfel probleme etico-legale. O situație particulară este reprezentată de femeile care prezintă tumori estrogen-dependente, la care stimularea ovariană este controversată, din cauza riscului de creștere tumorală⁽⁸⁾.

Crioprezervarea ovocitelor

Reprezintă o opțiune viabilă pentru femeile care nu au un partener și refuză ideea de donator de spermă în vederea fertilizării *in vitro*. Șansele de supraviețuire a ovocitelor mature la decongelare sunt mai mici comparativ cu embrionii, deoarece conținutul lor în apă este mai mare și astfel rezistența la criogenare este mai mică, din cauza formării cristalelor de gheață. Există două modalități de congelare, și anume lentă și, respectiv, vitrificarea, care este o metodă de criogenare foarte rapidă, utilizând agenți crioprotectori, și pare a avea rezultate superioare⁽⁹⁾. Probabilitatea de a da naștere unui făt viu utilizând ovocite mature criogenate depinde de: vârsta pacientei, metoda de congelare, numărul de ovocite congelate și, respectiv, care au rezistat la decongelare și numărul de embrioni transferați. S-au ridicat și probleme legate de posibilitatea apariției anomaliilor cromozomiale fetale cauzate de afectarea fusului de diviziune ovocitar în timpul crioprezervării⁽¹⁰⁾.

Ca metodă investigațională a fost folosită și recoltarea de ovocite imature atât de la nivel *in situ*, cât și din țesut ovarian excizat, cu maturarea lor *in vitro* fie înainte de congelare, fie după decongelare. Ovocitele proaspete prezintă însă o rată de succes superioară pentru maturare *in vitro* comparativ cu cele criogenate. Metoda prezintă numeroase avantaje: sunt evitate stimularea ovariană și astfel prelungirea timpului până la inițierea tratamentului, poate fi utilizată în cazul tumorilor estrogen-dependente, iar ovocitele imature sunt mai rezistente la procesul congelare/decongelare, pentru că nu prezintă fus de diviziune⁽¹¹⁾. Totuși, fiind încă o metodă în curs de standardizare, ratele de obținere a unei sarcini sunt inferioare folosirii de ovocite mature sau embrioni criogenați.

Crioprezervarea ovarului

Crioprezervarea ovarului cu pedicul vascular integru este o tehnică experimentală, dificil de efectuat tehnic. Are însă avantajul de a evita pierderea foliculară masivă care apare odată cu ischemia tranzitorie post-transplantare.

Crioprezervarea țesutului ovarian

Congelarea de fragmente ovariene cu implantarea lor ulterioară heterotopică - la nivelul peretelui abdominal, al antebrațului sau al toracelui - ori ortotopică, la nivelul țesutului ovarian restant sau al peritoneului pelvian, reprezintă o altă metodă în curs de investigație. Această

abordare poate fi utilă la paciente la prepubertate sau atunci când tratamentul citotoxic trebuie inițiat imediat. Ca metodă suplimentară de siguranță, pot fi recoltate de la nivelul acestor fragmente ovocite imature și ulterior congelate. Este important ca partea exterioră a ovarului să fie prezervată, întrucât toți foliculii care conțin ovocite sunt situați în porțiunea de 1 milimetru de la suprafața ovariană⁽¹²⁾.

Indicațiile crioprezervării ovariene

Selectarea pacientelor care sunt candidate pentru crioprezervare ovariană conform criteriilor Edinburgh este restrictivă și include femeii cu vârsta sub 35 de ani, care nu au copii și la care riscul apreciat de insuficiență ovariană post-tratament este de cel puțin 50%. Aceste criterii stricte necesită adaptare individualizată, deoarece există femeii cu vârsta peste 35 de ani care prezintă o rezervă ovariană bună, femeii care, deși au copii, își doresc să mai conceapă după tratamentul gonadotoxic sau femeii care, dimpotrivă, își doresc să amâne planurile reproductive mai mult timp după chimio- sau radioterapie⁽¹³⁾.

Contraindicațiile și riscurile crioprezervării ovariene

O contraindicație pentru prezervarea ovariană o reprezintă prezența sau riscul de a dezvolta cancer ovarian. În acest sens, femeile purtătoare de mutații la nivelul genelor BRCA1 și BRCA2 au un risc de dezvoltare a unei malignități ovariene de 60%, respectiv 10-20% pe parcursul vieții. Pentru aceste paciente, recomandarea de ooforectomie bilaterală profilactică după încheierea planului reproductiv este optimă⁽¹⁴⁾. Atunci când această procedură este efectuată însă la vârste tinere sau la paciente care nu au procreat, problema prezervării țesutului ovarian este delicată, din cauza riscului crescut de cancer ovarian ocult (2-18,5%). În cazul în care se optează pentru criogenarea ovariană, analiza histopatologică detaliată prealabilă este imperativă, testarea imunohistochimică suplimentară fiind recomandată. Pentru cancerule extraovariene există riscul de autotransplant al fragmentelor ovariene conținând micrometastaze pentru malignitățile sangvine, limfomul Burkitt, neuroblastom sau carcinomul lobular mamar⁽¹⁵⁾.

Protejarea funcției ovariene native

Consultarea unui specialist în fertilitate este recomandată pentru toate pacientele diagnosticate cu afecțiuni maligne sau care necesită tratament gonadotoxic înaintea inițierii acestuia, pentru a stabili strategia de protejare a potențialului reproductiv. Aceste metode protective depind în mare măsură și de tipul de tratament citotoxic la care urmează să fie supusă pacienta, de obicei radioterapie, chimioterapie sau ambele⁽¹⁶⁾.

Protejarea funcției ovariene la paciente supuse radioterapiei

Țesutul ovarian este susceptibil la efectul radiațiilor ionizante prin alterările la nivelul ADN-ului, generând astfel atrofie și reducerea semnificativă a numărului de foliculi ovariene. Efectul nociv al radioterapiei asupra ovarului depinde de vârsta pacientei, de doza de radiație și de asocierea posibilă cu chimioterapia⁽¹⁷⁾.

Transpoziția ovariană

Ovaropexia cu mutarea ovarelor în afara câmpului de radiație este o metodă simplă, ușor de realizat și cu costuri reduse, cu eficiență în limitarea efectelor adverse ale radioterapiei. Procedura poate fi realizată laparoscopic înaintea inițierii terapiei, pentru a evita posibilitatea migrării ovarului către câmpul de radiație. Au fost descrise și metode combinate de preservare a fertilității: crioprezervarea unui ovar cu pexia celuilalt la distanță de aria de radioterapie. Factorii de prognostic negativ ai acestei metode sunt reprezentanți de radiația dispersată în afara câmpului stabilit, afectarea vascularizației și doza totală iradiantă⁽¹⁸⁾. Printre posibilele complicații ale metodei se numără durerea pelviană cronică, infarctul tubar, apariția chisturilor ovariene și migrarea ovarului către poziția anatomică.

Ecranarea

Pentru a minimiza efectul radiației dispersate în cazul iradierii tumorilor non-pelviene se poate folosi ecranarea ovarelor cu șorț de protecție situat la nivelul pelvisului⁽¹⁹⁾.

Autotransplantul

Pentru cazurile de tumori situate la nivel pelvian care necesită iradiere, o soluție de protejare a fertilității este recoltarea ovarului și autotransplantul acestuia la nivelul porțiunii superioare a corpului (braț, perete toracic). Deși reprezintă o modalitate facilă și eficientă teoretic, realizarea sa practică întâmpină dificultăți tehnice⁽²⁰⁾.

Protejarea funcției ovariene la paciente supuse chimioterapiei

Pentru femeile care urmează să fie tratate cu agenți citotoxici sunt disponibile ca modalități de protejare a fertilității tehnicile de crioprezervare descrise mai sus, la care poate fi asociată administrarea de agoniști GnRH, metodă larg dezbătută, pentru care nu s-a stabilit încă un consens.

Agoniștii GnRH

Recomandările specialiștilor privind tratamentul cu agoniști GnRH la pacientele care nu pot beneficia de crioprezervare, în vederea menținerii potențialului reproductiv, sunt încă în dezbatere, beneficiile acestuia fiind încă nedovedite. Studiile randomizate pe loturi mari de paciente nu au arătat efecte benefice semnificative după utilizarea agoniștilor GnRH pentru prezervarea fertilității, cuantificate prin nivelul hormonului antimüllerian și numărarea foliculilor antrali. Mecanismul lor protectiv se presupune a fi prin inhibarea funcției ovariene și astfel evitarea acțiunii nocive a chimioterapiei sau a radioterapiei la nivelul gonadelor. Însă efectul distructiv la nivel de ADN este independent de funcția ovariană și, mai mult de atât, foliculii primordiali care ar trebui protejați nu exprimă receptori pentru gonadotropine^(21,22).

În general, studiile care au arătat o rată mai mică de insuficiență ovariană prematură la pacientele care au primit agoniști GnRH au prezentat criterii de includere foarte flexibile, femeile primind regimuri chimioterapice diferite, iar loturile de studiu au fost de mică amploare. Această linie terapeutică este foarte eficientă pentru pacientele care prezintă menometroragii sau risc crescut

de menoragii cauzate de trombocitopenia severă indusă de medicația citotoxică. Ideal, medicația trebuie inițiată cu două-trei săptămâni înaintea chimioterapiei, efectele sale adverse incluzând uscăciunea mucoasei vaginale și bufeurile. Siguranța utilizării agoniștilor GnRH este de asemenea dezbătută, întrucât receptorii GnRH sunt exprimați de o serie de celule maligne și au roluri biologice, existând riscul de a scădea efectul chimioterapiei atunci când sunt administrați concomitent cu aceasta⁽²³⁾.

Metode alternative

Transplantul de țesut ovarian

Transplantul poate fi de tip autolog heterotopic, utilizând țesut ovarian proaspăt sau criogenat, ori non-autolog ortotopic, cu ovar sau țesut ovarian de la o donatoare compatibilă. Transplantul autolog heterotopic poate fi indicat la pacientele care urmează să fie iradiate la nivel pelvian sau după chimioterapie, un ovar integru cu pedicul sau o fâșie de țesut ovarian putând fi implantate subcutanat la nivelul antebrațului, al peretelui abdominal sau al toracelui⁽²¹⁾. Au fost raportate cazuri de nașteri de feți vii consecutive acestei proceduri, după metode de reproducere asistată, deși există o perioadă limitată de funcționalitate a țesutului ovarian transplantat, evaluată la trei ani, din cauza injuriei ischemice post-implantare. Transplantul non-autolog ortotopic a fost raportat prima dată în cazul a două surori gemene monozigote, însă acesta are risc major de a putea cauza insuficiență ovariană prematură la pacienta donatoare. Având în vedere și faptul că necesită o donatoare identică imunologic, este preferată de cele mai multe ori donarea de ovocite în detrimentul acestei metode.

Trachelectomia radicală

Pentru cazurile de cancer de col uterin stadializate până la Ib inclusiv, trachelectomia radicală practică în detrimentul histerectomiei poate menține potențialul reproductiv cu prognostic bun în ceea ce privește evoluția unei viitoare sarcini.

Donarea de ovocite

Pentru pacientele care prezintă uter intact, dar nu dețin ovocite proaspete sau criogenate ori țesut ovarian care să le producă, băncile de ovocite pot reprezenta o opțiune. Dacă sperma partenerului poate fi folosită, poate fi obținută o sarcină prin fertilizare *in vitro*.

Donarea de embrioni

Femeile care au uter, dar nu au nici partener, nici rezervă ovariană, pot apela la donarea de embrioni congelați, donați cel mai frecvent de cuplurile care apelează la proceduri de fertilizare *in vitro* în care rămân în exces.

Mame-surogat

Utilizarea unei mame-surogat este utilă în cazul pacientelor care dețin ovocite native sau criogenate, dar nu au uter, care doresc să evite o sarcină din cauza riscului crescut de cancer de sân recurent sau din cauza tratamentului cronic cu inhibitori de aromatază, ori nu vor să aștepte până la finalul tratamentului cu letrozol sau tamoxifen pentru neoplasm mamar. Există și posibilitatea ca mama-surogat să fie totodată și donatoare de ovocite la femeile care nu au posibilitatea de a utiliza propriile

ovocite, ea având în acest caz și o legătură genetică, nu doar gestațională cu fătul.

Adopția

Dacă celelalte metode descrise mai sus sunt indisponibile sau pacienta preferă acest lucru, adopția reprezintă o opțiune valabilă.

Transplantul uterin

Transplantul uterin este în curs de investigare, fiind util la pacientele cu histerectomie, cu afectare a funcționalității uterului post-iradiere pelviană sau cu anomalii congenitale. Tehnica este încă la nivel experimental, cu numeroase riscuri.

Concluzii

Toate pacientele la care este necesar tratamentul gonadotoxic sau rezecția gonadală și au totodată intenții reproductive pentru viitor trebuie îndrumate către un specialist în infertilitate și endocrinologie, pentru a li se detalia opțiunile de preservare a fertilității. Acest aspect este extrem de important pentru asigurarea respectării dreptului reproductiv al femeii și, astfel, a unei calități a vieții optime. Standardul de aur în aceste cazuri este reprezentat de criogenarea de embrioni, fiind superioară congelării de ovocite sau altor tehnici. ■

Bibliografie

- Loren AW, 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;31:2500.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1214.
- The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1224.
- Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B: Fertility preservation in women - a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:427-35.
- Das M, Shehata F, Moria A, et al. Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy. *Fertil Steril* 2011;96:122.
- Knopman JM, Noyes N, Talebian S, et al. Women with cancer undergoing ART for fertility preservation: a cohort study of their response to exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 2009; 91:1476.
- Robertson AD, Missmer SA, Ginsburg ES. Embryo yield after in vitro fertilization in women undergoing embryo banking for fertility preservation before chemotherapy. *Fertil Steril* 2011; 95:588.
- Pal L, Leykin L, Schifren JL, et al. Malignancy may adversely influence the quality and behaviour of oocytes. *Hum Reprod* 1998;13:1837.
- Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil Steril* 2010; 93:865.
- Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, et al. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril* 2012; 97:930.
- Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2012; 97:381.
- 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:e19475.
- Borini A, Levi Setti PE, Anserini P, et al. Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation: clinical outcome. *Fertil Steril* 2010; 94:1662.
- Scaravelli G, Vigiliano V, Mayorga JM, et al. Analysis of oocyte cryopreservation in assisted reproduction: the Italian National Register data from 2005 to 2007. *Reprod Biomed Online* 2010; 21:496.
- Huang JY, Tulandi T, Holzer H, et al. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* 2008;89:567.
- Prasath EB, Chan ML, Wong WH, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014;29:276.
- Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010;116:2908.
- Meirow D, Hardan I, Dor J, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008;23:1007.
- Elassar A, Oktem O, Oktay K. Fertility preservation with ovarian cryopreservation: a decade of experience. *Fertil Steril* 2007;88:S12.
- Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. *Semin Reprod Med* 2002;20:63.
- Vitale AM, Abramovich D, Peluffo MC, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist on proliferation and apoptosis of human luteinized granulosa cells. *Fertil Steril* 2006;85:1064.
- Emons G, Gründker C, Günther AR, et al. GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:291.