

Consenso de Ginecología: Alternativas para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas

FASGO Salta - 2010

Participante	Sociedad	Condición
Augé, Luis María	SOGIBA	Coordinador
Zappacosta Villarroel, María Pía	SOGIBA	Secretario
Abalo, Eduardo	SAM	Experto
Anchezar, Juan Pablo	AAGO	Experto
Arroyo, Gerardo F.	Salta	Experto
Botti, Gustavo	Rosario	Experto

OBJETIVO

Que los médicos de las diferentes especialidades y ginecólogos de todas las subespecialidades, que se enfrenten al diagnóstico de cáncer en un paciente en edad reproductiva, puedan estar capacitados para realizar el asesoramiento adecuado en forma oportuna y lo menos traumática posible; teniendo como herramienta fundamental el conocimiento de los efectos deletéreos de los tratamientos oncológicos sobre los órganos genitales y o las gónadas, así como las posibilidades y resultados actuales de las diferentes alternativas de preservación de la fertilidad.

INTRODUCCION

La capacidad de tener un hijo biológicamente propio es un factor importante a tener en cuenta en aquellas pacientes en edad reproductiva que presentan diagnóstico de cáncer. Tal como ha sido recomendado por la Sociedad Americana de Clínica Oncológica (A.S.C.O.), es importante pensar primero en preservar la vida de las pacientes, sin olvidar el anhelo natural de cada uno de tener un hijo⁽¹⁾.

Se estima que en la población mundial hay 25 millones de personas que han sobrevivido al cáncer. Teniendo en cuenta hombres y mujeres menores de 40 años, los cánceres más comúnmente diagnosticados son melanoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, linfoma no Hodgkin y leucemia⁽²⁾.

El 25% de los cánceres en las mujeres se diagnostican en aquellas que no han iniciado su plan reproductivo o han decidido retrasarlo mediante algún método contraceptivo; probablemente muchas de ellas deseen mantener su posibilidad reproductiva. Esta situación es cada vez más frecuente debido a varios factores, como la expectativa de vida creciente y el atraso de la edad de concepción.

El número de mujeres entre 30 y 40 años que deciden tener su primer hijo ha aumentado significativamente en las últimas décadas y aproximadamente un 8% de los tumores ginecológicos aparecen en mujeres menores de dicha edad⁽³⁾. Lograr mantener la fertilidad en este grupo de pacientes jóvenes, si ellas lo quisieran, tendría un enorme impacto en su calidad de vida.

Por todo lo anteriormente expuesto, es necesario ofrecer un adecuado asesoramiento y contención a la paciente a través de un equipo multidisciplinario⁽⁴⁾ conformado por especialistas en ginecología, médicos clínicos, oncólogos, especialistas en medicina reproductiva, psicólogos, psiquiatras y especialistas en el campo de la bioética y medicina legal; con el objetivo principal de otorgar el mejor tratamiento posible y brindar información sencilla y comprensible por la paciente, teniendo en cuenta que la oportunidad de preservación de la fertilidad es limitada. La posibilidad de la preservación debe ser adaptada a cada paciente y a las circunstancias por las que atraviesa.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DEL CANCER SOBRE LA CAPACIDAD REPRODUCTIVA

El tratamiento del cáncer, en la mayoría de los casos, está conformado por cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, o combinaciones de las anteriores. Estos pueden afectar el potencial reproductivo de diferentes maneras.

En la mujer, la edad es el factor predisponente aislado más importante que determina el impacto de los tratamientos del cáncer en la función reproductiva⁽⁵⁾. Los agentes citotóxicos ejercen un efecto inmediato sobre los folículos ováricos; tal es así que, algunos quimioterápicos inducen atresia de folículos primordiales vía apoptosis de las células que lo conforman e injuria vascular con fibrosis cortical del ovario⁽³⁾.

Los agentes alquilantes utilizados en quimioterapia (ciclofosfamida, entre otras) son los que producen el mayor daño, a veces permanente y significativo, en la función reproductiva, tanto en hombres como mujeres. Sumado a esto, estos agentes inducen mutaciones y deleciones genéticas, rupturas cromosómicas y aneuploidias con aumento del riesgo de aborto o descendencia con defectos genéticos, cuando el embarazo ocurre inmediatamente luego de la quimioterapia; cuando éste se produce luego de los 6 meses del tratamiento el riesgo disminuye.

Los efectos tóxicos de la radioterapia en la función ovárica han sido bien documentados. La tolerancia del ovario a este tratamiento se ve reflejada en el número de folículos primordiales, los cuales disminuyen con la edad de la mujer; es decir, que, pacientes más jóvenes poseen mayor cantidad de folículos y requerirían mayor dosis de radiación para abolir la función ovárica. Los oocitos humanos poseen alta sensibilidad a la radiación, aproximadamente con 2 Gy comenzarían a deteriorarse. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, los clínicos podrían predecir la edad aproximada en la cual las pacientes sometidas a radioterapia tendrían falla ovárica. Esto permitiría programar un tratamiento de preservación de la fertilidad en el caso de que la paciente lo desee⁽⁶⁾.

ALTERNATIVAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN LA MUJER

Las alternativas de preservación de la fertilidad en la mujer pueden ser

1) Quirúrgicas:

- Cirugía conservadora de órganos reproductivos
- Transposición del ovario (ooforopexia)

2) No quirúrgicas:

- Supresión ovárica con anticonceptivos orales o análogos del GnRH
- Criopreservación de ovocitos
- Criopreservación de tejido ovárico
- Criopreservación de embriones

Cirugía conservadora de órganos reproductivos

Es importante realizarla en caso de ser posible en pacientes en edad reproductiva con indicación de cirugía abdomino – pelviana. En todos los casos es fundamental realizar un diagnóstico correcto y estadificación precisa, utilizando para ello toda la tecnología actual, con la obligación de informar sobre riesgos y beneficios de cada una de las terapéuticas y poder además contar con la posibilidad de controles estrictos postcirugía

Cáncer de Ovario

Entre un 5 y un 15% de los tumores de ovario ocurren en mujeres menores de 40 años. El tratamiento conservador de la fertilidad consiste en la realización de todos los pasos de la estadificación estándar con preservación del útero y por lo menos parte de un ovario con su trompa correspondiente.

Con respecto a los tumores Borderline sabemos que se puede ofrecer tratamiento conservador a este grupo de pacientes. Se ha demostrado que este tipo de tratamiento aumenta el porcentaje de recurrencias. Zanetta y col. evidenciaron un riesgo de recidiva de 18.5% para el grupo de pacientes cirugía conservadora versus 4.7% en pacientes sometidas a tratamiento radical ⁽⁷⁾. La quistectomía presenta aproximadamente 36% de recidivas, por lo cual el tratamiento conservador más conveniente es la anexectomía ya que tiene riesgos de recurrencias de 15% aproximadamente ⁽⁸⁾. La quistectomía se reserva para pacientes con enfermedad bilateral (con anexectomía del lado más comprometido) o para pacientes con recidivas. A pesar del aumento de recidivas la sobrevida global no es diferente que la de las pacientes intervenidas con tratamiento radical ⁽⁹⁾. En general se considera que el resultado obstétrico es satisfactorio, uno de los factores más influyentes es la edad de las pacientes. Entre 50-90% de las pacientes lograrán embarazos exitosos ^(9,10).

El tratamiento conservador en tumores epiteliales verdaderos podría ser realizado en pacientes con estadios I y con una meticulosa estadificación. Las mujeres jóvenes con tumores epiteliales verdaderos tienen en general mejor pronóstico que las mayores de 45 años ⁽¹¹⁾. Solo puede considerarse este tratamiento como estándar en pacientes con estadios IA G1, pacientes con estadios más avanzados solo pueden ser tratadas en forma conservadora dentro del contexto de estudios clínicos ⁽¹²⁾. La supervivencia global es similar a la de los tratamientos radicales y los resultados obstétricos varían entre un 50 y un 85% de éxito según los distintos autores ^(12,13).

Cáncer de Cuello Uterino

Se considera que más de 40% de los tumores de cuello uterino se detectan en mujeres menores de 45 años. ⁽¹⁴⁾ En pacientes con estadios Ia1 sin invasión vascular la conización cervical puede ser una correcta opción de tratamiento conservador. En pacientes seleccionadas con estadios iniciales Ia2 o Ib1. Se puede intentar un tratamiento conservador con una traquelectomía radical por vía vaginal o abdominal ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Es importante considerar que se debe realizar estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica para evaluar márgenes de resección y que las pacientes deben contar con un estricto seguimiento. Adenocarcinomas no son una contraindicación siempre que cumplan con márgenes libres en la pieza operatoria y sean menores de 2 cm.

Los resultados oncológicos son similares a los tratamientos radicales ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Una revisión realizada por Boss EA y col. de los resultados obstétricos publicados muestra que un 70% de las pacientes que buscaron embarazo lo lograron con 51% de partos a término, 29% de abortos y 20% partos pretérminos. ⁽¹⁷⁾

Cáncer de Endometrio

Alrededor de 5% de los tumores de endometrio se producen en mujeres menores de 40 años ⁽¹⁸⁾. Este grupo de pacientes son frecuentemente nulíparas, anovuladoras, obesas y con tumores hormonodependientes de bajo grado y con escasa invasión miometral ⁽¹⁹⁾

En casos seleccionados se puede intentar un tratamiento conservador con tratamiento con progestágenos a altas dosis.

Pacientes con tumores endometrioides, con estadios IA G1 y con posibilidad de adecuado seguimiento pueden ser incluidas en esta terapéutica.

Varios tipos de progestágenos han sido utilizados, el más común es el acetato de medroxiprogesterona en dosis que varían entre 100-800 mg día durante 3 a 6 meses ⁽²⁰⁾.

Entre 60-75% de las pacientes responden al tratamiento hormonal ⁽²¹⁾. Es necesario contar con la posibilidad de adecuado y estricto seguimiento ya que se reportan altas tasas de recidivas (30-40%) ⁽²²⁾.

Transposición del ovario (ooforopexia)

Desarrollada en pacientes con indicación de radioterapia en región pelviana, para localizar el ovario fuera del área y de esta manera, poder reducir el impacto de la radiación. Es un método efectivo para proteger al ovario del daño radiante pero puede haber compromiso de la vasculatura ovárica.

El porcentaje de eficiencia es discutido, para algunos no mayor de un 5 al 10 %⁽²³⁾.

Supresión ovárica

Tratamiento mediante el cual se produciría un efecto de quiescencia del epitelio germinal similar al de la premenarca. Puede efectuarse con agonistas GnRH o anticonceptivos orales combinados, siendo sus resultados contradictorios.

Los mecanismos de acción propuestos son:

- Efecto hipogonadotrófico con disminución de folículos primordiales que entran en estado de diferenciación.
- Disminución de la vascularización producida por el hipoestrogenismo con la menor llegada de drogas al ovario.
- Efecto directo del análogo sobre los ovarios y el aumento de la molécula intragonadal antiapoptótica.

Supresión gonadal con anticonceptivos orales

Las píldoras anticonceptivas fueron investigadas, en este sentido, como supresoras del ovario, siendo más frecuentemente utilizadas por su bajo costo y ausencia de efectos secundarios. Diversos grupos de estudio del linfoma Hodgkin encontraron un efecto protector en su uso en pacientes jóvenes sometidas a quimioterapia.

Supresión gonadal con análogos de GnRH

Las opiniones están divididas con este tipo de tratamiento. Según *Blumenfeld et al*⁽²⁴⁾ toda mujer en edad reproductiva tratada con quimioterapia, debe recibir co-tratamiento con análogos GnRH asociado, si es posible, a técnicas de criopreservación. *Falcone et al*⁽²⁵⁾ afirman que el análogo es la única protección ovárica de utilidad frente a la quimioterapia. Por otro lado, *Oktay et al*⁽²⁶⁾ sugieren que el beneficio de la protección ovárica por agonistas del GnRH no está probado y es desconocido; por lo tanto, este tratamiento no deberá ser ofrecido como único método para preservar la fertilidad.

Criopreservación

Es la capacidad de congelar y mantener células en un estado viable, a temperaturas por debajo de cero grados centígrado (nitrógeno líquido a -196° C). Mediante esta técnica se pueden conservar por más de 1000 años ya que la

única fuente de daño celular a estas temperaturas es la radiación cósmica ya que las reacciones químicas comunes no ocurren.

Criopreservación de oocitos

Realizable en mujeres en edad reproductiva que cuentan con tiempo y posibilidades por el tipo de cáncer para realizar estimulación ovárica (10 a 15 días). Presenta grandes ventajas éticas, morales, legales y sociales con respecto a la criopreservación de embriones. Es la opción propuesta para aquellas mujeres en edad fértil que no tienen pareja o no desean criopreservar embriones.

La técnica de vitrificación es la más utilizada y exitosa en la actualidad. Si bien hasta la fecha no hay trabajos que reporten resultados reproductivos en pacientes oncológicas que hallan utilizado esta técnica para preservar su fertilidad, extrapolando los resultados publicados por la bibliografía internacional, la técnica de vitrificación ofrece una tasa de embarazo de aproximadamente 35-40% ⁽²⁷⁾.

Criopreservación de tejido ovárico⁽²⁸⁾

Considerada en la actualidad como una técnica experimental. Se obtiene material por cirugía laparoscópica o laparotómica con criopreservación de múltiples láminas de corteza en diferentes viales. Debe realizarse siempre el estudio histológico del material criopreservado en pacientes oncológicas por eventual riesgo de reimplantación de células tumorales (leucemia, cáncer de mama).

Posteriormente puede realizarse el trasplante por vía quirúrgica ortópico (en corteza de ovario o peritoneo próximo al íleo) o heterotópico (pared abdominal, antebrazo, peritoneo u omento); la recuperación de la amenorrea y el desarrollo folicular se puede lograr en forma espontánea o inducida. Han sido descritos escaso número de embarazos con ambas técnicas de reimplantación. Hay escasa experiencia a largo plazo sobre evolución del tejido reimplantado en cuanto a la duración del ciclo menstrual.

Criopreservación de embriones

Es en la actualidad el método más desarrollado y efectivo en la preservación de la fertilidad. No realizable en pacientes prepúberes, adolescentes, mujeres sin pareja estable, en cánceres hormono-dependientes que no permitan la estimulación ovárica o por razones éticas, sociales, legales etc.

Los resultados reproductivos publicados a la fecha arrojan una tasa de embarazo del 35 al 40 % en cada intento en pacientes menores de 40 años⁽²⁸⁾.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la enfermedad maligna más frecuente en la mujer en edad reproductiva; el 12% de los casos ocurre en mujeres entre 24 y 34 años (29).

El avance en el tratamiento de esta enfermedad permitió que la supervivencia al cáncer de mama aumente significativamente, los efectos tardíos del mismo y el impacto en la calidad de vida constituyen un aspecto importante en la vida de las pacientes que lo padecen.

El tratamiento del cáncer de mama puede tener impacto negativo en la función reproductiva de las pacientes por numerosas razones, como el efecto tóxico de la quimioterapia en los folículos del ovario; la recomendación de retrasar la búsqueda de embarazo al menos 2 años posteriores al diagnóstico, y, por último, la terapia adyuvante endócrina generalmente se realiza por 5 años, con disminución de la fertilidad debido a la edad de la mujer. La ablación ovárica bilateral puede ser una recomendación en mujeres jóvenes con cánceres hormono-dependientes o portadoras de mutaciones del gen BCRA 1 y 2.

Las estrategias de preservación de la fertilidad a llevar a cabo en mujeres que padecen cáncer de mama deben ser consideradas individualmente en cada caso particular, como es el caso de pacientes con receptores estrogénicos positivos en que la estimulación de la ovulación debiera realizarse con inhibidores de la aromatasas⁽²⁹⁾.

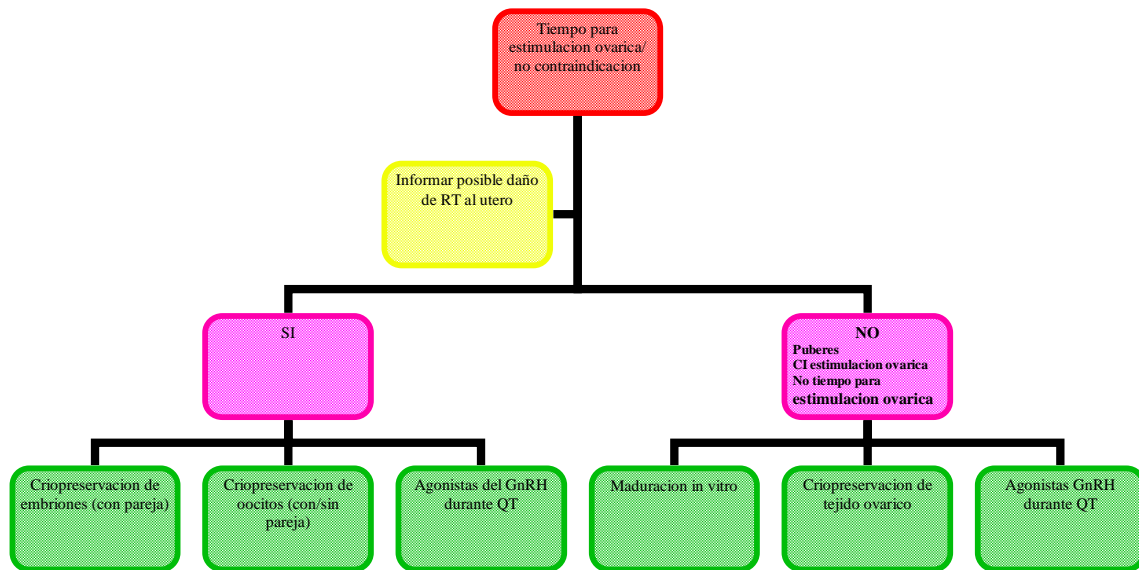
Cánceres hematológicos

Las enfermedades hematológicas malignas, presentes tanto en hombres como en mujeres de diferentes grupos etarios, son entidades clonales que expresan diferentes patrones clínicos, morfológicos, citogenéticos, moleculares, pronósticos y terapéuticos. En los últimos 20 años se han producido importantes avances en el tratamiento de las enfermedades oncohematológicas. La incorporación de nuevas drogas (anticuerpos monoclonales) en diferente secuencia durante el tratamiento ha permitido incrementar en forma significativa la supervivencia de los pacientes con linfoma. A su vez, las altas dosis de quimioterapia con trasplante permiten rescatar un grupo significativo de pacientes⁽⁵⁾.

Existe una diferencia sustancial en la expectativa de supervivencia de acuerdo a la edad en las diferentes entidades. En la actualidad presentan altas tasas de repuestas con diferentes probabilidades de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Aún es necesario disminuir los efectos colaterales de la quimioterapia a largo plazo.

Algoritmo para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer

A modo de resumen se presenta a continuación un algoritmo propuesto para la preservación de la fertilidad en mujeres que padecen enfermedades oncológicas teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente.



OPCIONES DE PRESERVACION DE LA FERTILIDAD EN HOMBRES

El testículo es altamente sensible a la radioterapia y quimioterapia en todas las etapas de la vida. Estos tratamientos producen daño prolongado o permanente de las stem cells primordiales y por lo tanto oligo-azoospermia.

Las opciones propuestas ⁽³⁰⁾ para los hombres que padecen enfermedades oncológicas son:

- Criopreservación de semen.
- Criopreservación de tejido testicular.

En púberes, la recolección de la muestra por eyaculado sigue siendo la primer elección, pero la biopsia testicular podría ser de valor, porque la calidad del semen puede ser muy baja al momento del diagnóstico⁽³¹⁾

En los túbulos testiculares inmaduros, el epitelio seminífero contiene solamente células de Sertoli y diferentes tipos de espermatogonias, entre las que se encuentran las SC. Dada la ausencia de gametas maduras, la criopreservación de tejido inmaduro, constituye la única forma de preservación de la fertilidad en niños⁽³²⁾ El tratamiento hormonal no es efectivo en la protección del testículo ni en la recuperación de la espermiogénesis.

CONCLUSIONES

Hasta hace algunos años la posibilidad de preservar la fertilidad en pacientes con cáncer ginecológico era una incongruencia por definición. Hoy esta alternativa se encuentra dentro de nuestro arsenal terapéutico, siempre y cuando cada caso sea rigurosamente evaluado por un equipo multidisciplinario capaz de ofrecer el mejor tratamiento para la paciente.

Existen diversas opciones para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas y no oncológicas.

No debemos perder la oportunidad de asesorar a este grupo de pacientes, ya que estas técnicas tienen un presente muy promisorio. Numerosas líneas de investigación se abren paso para mejorar cada estrategia, imponiendo la necesidad de actualización y revisión constante.

Surgen planteos éticos morales, sociales y legales cada vez más complejos para lo que debemos estar preparados.

GUÍAS PRÁCTICAS de A.S.C.O.

Como recomendación a los pacientes en general adherimos a las realizadas por la Sociedad de Oncología Clínica

1. **Informar** a cualquier paciente potencialmente expuesto a un tratamiento por cáncer que pueda dañar su fertilidad acerca de este riesgo
2. Ofrecer la **preservación de semen** a todos los pacientes varones post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer
3. Ofrecer **criopreservación de tejido ovárico** a todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer
4. Ofrecer **criopreservación de ovocitos** a todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer
5. Ofrecer **criopreservación de embriones** a todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer
6. Ofrecer **Agonistas o Antagonistas de GnRH** durante el tratamiento, para proteger los ovarios de todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada
7. **Informar** a los padres de niñas o a mujeres adultas cuyos úteros recibirán una dosis de terapia radiante, acerca de los riesgos en futuros embarazos
8. Aconsejar una **espera de dos años** a mujeres luego del tratamiento del cáncer, antes de buscar un embarazo
9. Informar a los hombres que tienen un tratamiento quimioterápico o radiante de **esperar al menos un año** antes de buscar un embarazo
10. Informar a las mujeres tratadas por un cáncer de mama en estadios tempranos que el embarazo **no promueve la recurrencia** del cáncer.
11. Informar a los sobrevivientes de cáncer que **sus hijos no tienen** un riesgo aumentado de contraer un cáncer a lo largo de sus vidas a menos que haya evidencia en la historia familiar de un síndrome de cáncer hereditario

BIBLIOGRAFIA

1. Guía para la Preservación de Fertilidad en pacientes oncológicas. Sociedad Americana de Oncología Clínica. 2006.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:10-30.
3. Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. *Semin Reprod Med.* 2000;20:63-74.
4. Paul, N.; James, R.; Adamoli, E. CEMIC. Unidad de Preservación de la Fertilidad. Dpto de Ginecología y Obstetricia. www.cemic.edu.ar.
5. Oktay, K.; Meirrow, D. Planning for fertility preservation before cancer treatment. *SRM Fertility.* 2006; 5: 17-22.
6. Jaymeson S. Stroud, David Mutch, Janet Rader, Matt Powell, Premal H.Thaker, Perry W. Grigsby. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertility and Sterility.* August 2009 (Vol. 92, Issue 2, Pages 417-427).
7. Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumours with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2658–64.
8. Morice P, Camatte S, Wicart-Poque F, et al. Results of conservative management of epithelial malignant and borderline epithelial ovarian tumour. *Hum Repod Update.* 2003;9:185–92.
9. Morice P. Borderline tumors of the ovary and fertility. *Euro J Cancer* 2006, 149-158.
10. Jeong-Yeol Park, Dae-Yeon Kim, Jong-Hyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecologic Oncology* 113 (2009) 75–82.
11. Sardi J, Anchezar JP, Bermudez A. Favorable Clinical Behavior in young ovarian carcinoma patients: a rationale for conservative surgery. *Int. J. Gynecol Cancer* 2005, 15, 762-769.
12. Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-Term Follow-Up Results of Fertility Sparing Surgery in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2009;100:55–58.
13. Schilder J, Thompson M, DePriest AP, et al.: Outcome of reproductive-age women with Stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1–7.
14. Surveillance, Epidemiology, and End Results. Available at seer.cancer.gov
15. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer.* 2000 Apr 15;88(8):1877-82.
16. Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, Siklos P, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG.* 2005 Mar;112(3):366-9.
17. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, Massuger LF. Pregnancy after radical trachelectomy: A real option?. *Gynecol Oncol.* Dic 2005 152-156
18. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwary RC, Ghafoor A et al (2005) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 55:10– 30

19. Benshushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117:132–137
20. Kahu T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, Hataeg M, Kodama S, Kuzuya K, Sato S, Nishimura T, Hiura M, Nakano H, Iwasaka T, Miyasaki K, Kamura T. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001 167:39–48.
21. Sardi J, Anchezar JP, Panicteres G, Gomez Rueda N, Vighi S. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998 9:565–568.
22. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002;94:2192–2198.
23. Morice P, et al; Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fert Steril* 2000;74:743-8.)
24. Blummenfeld. *Ann oncol* 2003 fertility after treatment of hodgkin's disease.
25. Falcone T. Cleveland clinic curr opinion obstet. gynecol 2005;17(1):21-6).
26. Oktay, K.; Sönmezer, M. *y col. The oncologist.* September 2007.
27. Gary D. Smith, Paulo C. Serafini, Joyce Fioravanti, Isaac Yadid, Marcio Coslovsky, Pericles Hassun, José Roberto Alegretti, Eduardo L. Motta. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertility and Sterility* .Corrected Proof, 19 February 2010.
28. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertility and Sterility*. November 2008 (Vol. 90, Issue 5, Supplement, Pages S241-S246).
29. M. Hickey, M. Peate, C.M. Saunders, and M. Friedlander. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function *Hum. Reprod. Update* (2009) 15(3): 323-339.
30. Bahadur G, Chatterjee R, Ralph D. Testicular tissue cryopreservation in boys. Ethical and legal issues: case report.. *Hum Reprod* 2000;15: 1416–20).
31. Fitoussi et al., 2000.
32. C. Wyns, M. Curaba, B. Martinez-Madrid, J. Donnez. *Hum Reprod.* 22;6-1603-1611, 2007.