

Preservazione della fertilità in pazienti oncologici

Una panoramica sulle cause iatrogene di infertilità e sulle strategie per la preservazione della fertilità nell'uomo e nella donna

GIUSEPPE DE PLACIDO*, ALESSANDRO CONFORTI*, ROBERTA VALLONE*, PASQUALE DE ROSA, BARBARA BUONOMO, CARLO ALVIGGI*

* Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche. Centro di Sterilità e Oncofertilità, Università Federico II di Napoli

LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ RAPPRESENTA UN TEMA DI NOTEVOLE RILEVANZA NEI PAZIENTI AFFETTI DA CANCRO (1) non soltanto in virtù del miglioramento della sopravvivenza dei tumori in età pediatrica e giovanile (2-4) ma anche per il ritardo progressivo dell'età del primo concepimento (5,6). Infatti, nello scenario italiano, si è registrata una percentuale progressivamente maggiore di gravidanze oltre i 35 anni di età, passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996, con una stima prevista nel 2025 pari al 25% (6).

Le linee guida nazionali e internazionali sottolineano come le conseguenze sulla futura fertilità, nonché la messa in atto di strategie preventive per la preservazione della stessa, vadano discusse con i pazienti prima di intraprendere il trattamento oncologico (1,5,7).

Tale problematica dovrebbe essere sollevata principalmente dal ginecologo esperto in medicina della riproduzione e l'oncologo coadiuvati da un *equipe* multidisciplinare (7), in quanto molto spesso il paziente oncologico trascura il problema focalizzandosi esclusivamente sul proprio tumore oppure temendo che una qualsiasi procedura, accentuando il ritardo nei trattamen-

ti, possa in qualche modo inficiare la sua guarigione (1).

Ad eccezione dei casi di sindrome neoplastica ereditaria, dove è opportuno un attento *counselling* genetico, per entrambi i sessi non sussistono controindicazioni alla genitorialità una volta avvenuta la guarigione dal cancro (8,9). Non vi sono infatti evidenze di anomalie congenite o rischio di cancro nella prole di pazienti con storia di tumore (5). Inoltre, la gravidanza non si associa a prognosi significativamente infausta nemmeno per i tumori ormono-sensibili come il carcinoma mammario (5).

Nonostante alcuni studi dimostrino come la sensibilità verso la fertilità dei malati oncologici sia sensibilmente aumentata, siamo ancora lontani da un'applicazione sistematica di un *counselling* efficiente non solo in Italia ma anche nel resto del mondo (1,5).

Con lo scopo di migliorare l'assistenza del malato oncologico e di rispondere al suo desiderio riproduttivo **l'Università Federico II di Napoli in collaborazione con la Regione Campania è stata la prima, sul territorio nazionale a realizzare una rete riservata alla preservazione della fer-**

tilità in malati oncologici secondo il principio "hub and spoke", atta a garantire una recettività mediante piattaforma "on line" 24 h, con accessi al counselling multidisciplinare centralizzato entro 48 ore per 365 giorni all'anno (Figura 1).

Il presente contributo espone una panoramica sulle cause iatrogene di infertilità e sulle strategie in uso per la preservazione della fertilità in pazienti oncologici.

CENNI EPIDEMIOLOGICI

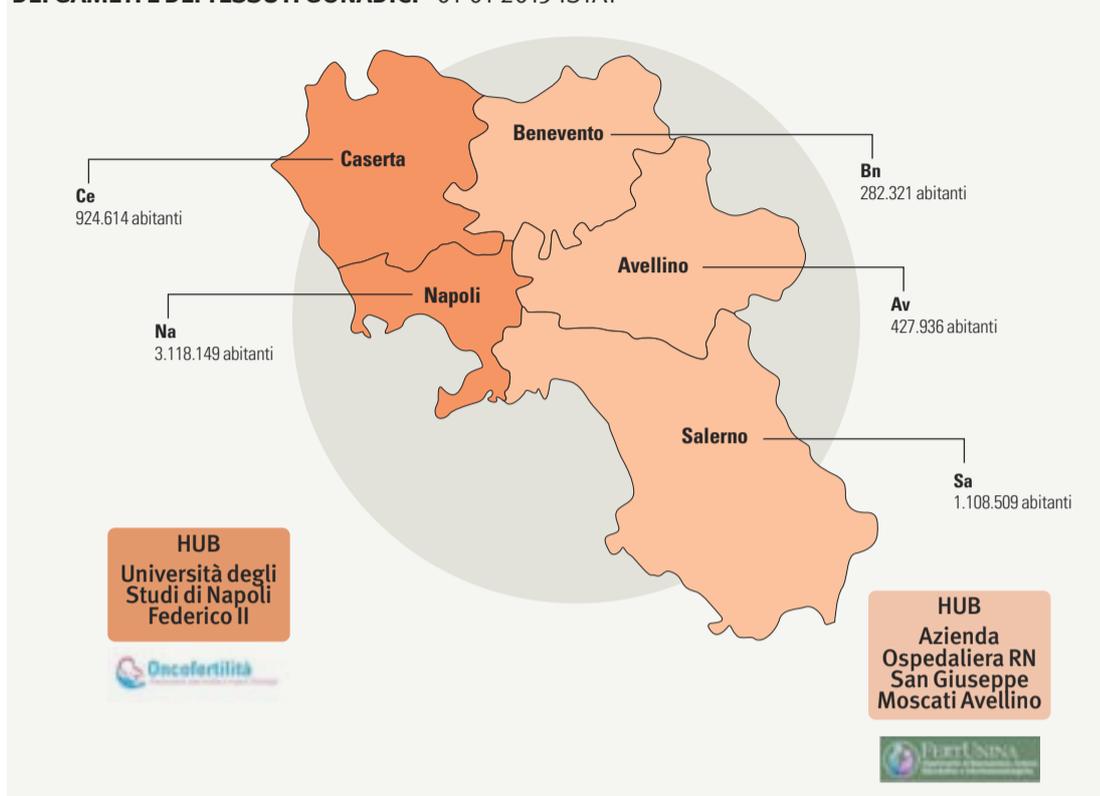
Nell'età compresa tra 20-44 anni ai primi tre posti tra i tumori più frequentemente diagnosticati negli uomini si trovano il tumore del testicolo (14,4% del totale dei tumori), i linfomi non-Hodgkin (10,4%) e il melanoma (9,7%). Nella popolazione generale maschile dagli ultimi dati del 2017 i tumori più frequenti sono stati, escludendo gli epitelomi della cute, il tumore della prostata (18%), del colon-retto (16%), del polmone (15%), della vescica (11%) e del rene e vie urinarie (5%) (10).

Le differenze osservate fra gli uomini giovani e la popolazione generale sono più sfumate tra le donne dove al primo posto in termini di frequenza anche fra le giovani si colloca il tumore della mammella che nella fascia d'età 20-44 rappresenta addirittura più di un caso ogni 3 tumori diagnosticati (37,6% del totale). In termini di frequenza il tumore della mammella è seguito dal tumore della tiroide (11,6%), dal melanoma (8,4%), dal tumore della cervice uterina (5,6%) e dai tumori del colon-retto e linfomi non Hodgkin (4,2%) (10).

Nella popolazione generale femminile dagli ultimi dati del 2017, i tumori più frequenti sono quello della mammella (28%), del colon-retto (13%), del polmone (8%), della tiroide (6%) e del corpo dell'utero (5%) (10).

I tassi di mortalità mostrano, invece, una diminuzione sostanziale, riconducibile sia ai programmi di screening oncologico sia ai progressi terapeutici. Anche la sopravvivenza a 5 anni è aumentata notevolmente rispetto registrate nelle

FIGURA 1. NETWORK IN CAMPANIA PER LA CENTRALIZZAZIONE DELLA CRIOCONSERVAZIONE DEI GAMETI E DEI TESSUTI GONADICI - 01-01-2015-ISTAT



epoche precedenti sia per gli uomini (57% nel 2004-2007 vs. 39% nel 1990-1992) che per le donne (rispettivamente 63% vs. 53%) (11).

DANNO GONADOTOSSICO DOVUTO A CHEMIO E RADIOTERAPIE

In campo oncologico, il danno al patrimonio gametico maschile e femminile dipende da classe dose e posologia del chemioterapico, estensione, sede e dose del campo di irradiazione (1,5). Inoltre di fondamentale importanza è anche l'età del paziente. Difatti, il patrimonio genetico residuo in entrambe le popolazioni maschili e femminili diminuisce progressivamente con l'età, quindi maggiore è l'età del paziente al momento del trat-

tamento maggiori sono le possibilità di una interruzione definitiva dell'attività riproduttiva a seguito di chemio e/o radioterapie (5).

Nelle donne, oltre all'effetto gonadotossico, le terapie oncologiche possono compromettere anche altre strutture della sfera riproduttiva quali utero, tube e canale cervicale, tali da impedire il concepimento spontaneo anche in presenza di una buona riserva ovarica (5). A seconda del grado di compromissione dell'apparato riproduttivo femminile, si possono manifestare amenorrea temporanea, sterilità fino all'insufficienza ovarica precoce.

Nel maschio, il danno può comprendere insufficienza ormonale primaria o secondaria, alterazioni del liquido seminale (numero degli spermatozoi, motilità e morfologia integrità del patrimonio genetico) eiaculazione retrograda, aneiaculazione (5).

In entrambi i sessi, gli agenti alchilanti, come busulfano, ciclofosfamide, ifosfamide, nitrosouree, clorambucil, melfalan, procarbazine, carmustina, lomustina sono quelli maggiormente tossici in quanto, non essendo ciclo-specifici, ledono sia le cellule in attiva replicazione sia quelle quiescenti (12,13). Anche i derivati del platino, quali carboplatino e cisplatino presentano un effetto tossico sulle gonadotossico riconosciuto (14). Al contrario, agenti ciclo-specifici, come methotrexate e 5-fluorouracile, non presentano un rischio significativo di compromissione gonadica (11). Un basso rischio è stato anche registrato per altri farmaci quali, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomina. Nonostante alcuni dati preliminari incoraggianti (15), il rischio gonadico dovuto ai tassani è ancora sconosciuto (16).

Il tamoxifene, adoperato nella terapia adiuvante del tumore mammario, presenta un rischio di menopausa precoce che aumenta in modo significativo all'aumentare dell'età (17). Anche per il trattamento con analoghi del GnRH, il rischio di soppressione ovarica permanente è età dipendente con un percentuale di ripresa della funzione mestruale ridotta oltre i 40 anni di età (18). Per quanto concerne l'effetto gonadotossico della radioterapia, è stato stimato che un dosaggio di 6 Gray (Gy) a livello testicolare comporta una sterilità temporanea, che può diventare perma-

TABELLA 1. RISCHIO DI AMENORREA PERMANENTE NELLE DONNE TRATTATE CON CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA (AIOM 2017)

GRADO DEL RISCHIO	TRATTAMENTO
Rischio elevato (>80%)	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfan Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie CMF, CAF, CEF (6 cicli in una donna con età >40 anni)
Rischio intermedio	CMF, CAF, CEF (6 cicli in una donna con età tra 30 e 39 anni) AC (4 cicli in una donna con età ≥40 anni) AC o EC
Rischio basso (<20%)	ABVD doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina) CHOP (ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone) per 4-6 cicli CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone) AML(antracicline/citarabina) ALL (polichemioterapia) CMF, CAF, CEF (6 cicli in una donna con età <30 anni) AC (4 cicli in una donna di età <40 anni)
Rischio molto basso o assente	Vincristina Metotrexate Fluorouracile
Rischio sconosciuto	Taxani Oxaliplatino Irinotecani Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) Inibitori delle tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib)

CMF, ciclofosfamide - methotrexate - 5-fluorouracile; CAF, ciclofosfamide - doxorubicina/adriamicina - 5-fluorouracile; CEF, ciclofosfamide - epirubicina - 5-fluorouracile; AC, adriamicina - ciclofosfamide; EC, epirubicina - ciclofosfamide

“

Nelle donne, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio risulta sufficiente per causare una permanente disfunzione gonadica. Una dose di 30 Gy provoca la menopausa precoce nel 60% delle donne con età inferiore a 26 anni, mentre oltre i 40 anni, sono sufficienti anche dosi di 5 o 6 Gy in particolare in caso di ridotta riserva ovarica pretrattamento



nente per dosaggi superiori (19). Le cellule del Leydig risultano meno sensibili rispetto alle cellule germinale al danno radiotossico, in modo particolare in età adulta (12).

Nelle donne, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio risulta sufficiente per causare una permanente disfunzione gonadica. Una dose di 30 Gy provoca la menopausa precoce nel 60% delle donne con età inferiore a 26 anni, mentre oltre i 40 anni, sono sufficienti anche dosi di 5 o 6 Gy in particolare in caso di ridotta riserva ovarica pretrattamento (20,21). La radiosensibilità varia a seconda dello stadio maturativo dei follicoli con una radioresistenza maggiore registrata a carico dei follicoli primordiali rispetto a quelli maturi (22).

Nelle Tabelle 1 e 2 viene schematizzato il rischio di amenorrea permanente e i danni a carico del liquido seminale delle terapie chemio e radioterapiche.

TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

Di seguito vengono espone le strategie per la preservazione della fertilità nell'uomo e nella donna.

Strategie nell'uomo

La crioconservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità nell'uomo e dovrebbe essere offerta prima di effettuare trattamenti potenzialmente gonadotossici (23). Idealmente, si rendono necessarie più raccolte (almeno due o tre) per poter disporre di materiale biologico sufficiente. Tuttavia, l'iniezione intracitoplasmatica del seme ("intracytoplasmic sperm injection", ICSI), in grado di sfruttare anche quantità modeste di liquido seminale, consente di crioconservare anche raccolte modeste. **Per i pazienti in età pediatrica** sono in fase di sperimentazione la crioconservazione del tessuto testicolare o degli spermatozoni con reimpianto e lo xenotrapianto testicolare (24). Nei pazienti azoospermici, sono previste diverse tecniche per il prelievo chirurgico di spermatozoi dai testicoli ("testicular sperm extraction" - TESE, "te-

sticular sperm aspiration" - TESA, "microsurgical epididymal sperm aspiration" - MESA), efficaci in circa il 50% dei casi.

Strategie nella donna

Per la donna esistono diverse strategie per la preservazione della fertilità:

Preservazione farmacologica con agonisti del "gonadotropin-releasing hormone" (GnRH)



La crioconservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità nell'uomo e dovrebbe essere offerta prima di effettuare trattamenti potenzialmente gonadotossici

Il beneficio della somministrazione degli agonisti del GnRH nella preservazione della funzione ovarica è provato da numerose evidenze, in particolare nelle donne affette da carcinoma mammario (5).

Il profilo di sicurezza a carico del metabolismo osseo non risulta di solito clinicamente significativo per somministrazioni <6 mesi (5,26,27). Recentemente, gli agonisti del GnRH sono stati inseriti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, per la preservazione della funzionalità ovarica nelle donne in premenopausa (Nota 51, Gazzetta Ufficiale 22 luglio 2016).

Preservazione chirurgica

L'ooforopessi, ovvero la trasposizione chirurgica delle ovaie al di fuori del campo di irradiazione, può essere utilizzata nei casi di irradiazione addominale, sia monolaterale sia bilaterale. Il tasso di successo di questa tecnica, valutato come preservazione della funzione mestruale a breve termine, varia dal 33% al 91%, mentre ancora non sono chiari gli esiti a lungo termine (5). Solitamente dopo i 38 anni non è indicato eseguire tecniche di trasposizione ovarica (5). Negli stadi precoci dei tumori a carico dell'apparato riproduttivo femminile, sono previsti interventi oncologici di natura conservativa che dovrebbero essere sempre valutati in donne desiderose di prole (5).

Crioconservazione degli embrioni e ovociti maturi e immaturi

La crioconservazione degli embrioni rappresenta la metodica maggiormente in uso nel mondo (1,7). Gli embrioni presentano dei tassi di sopravvivenza allo scongelamento superiori rispetto agli ovociti con tassi di natalità per embrione trasferito di circa il 38,7% per le donne di età inferiore ai 35 anni (7). **Tale procedura non è per-**



Il beneficio della somministrazione degli agonisti del GnRH nella preservazione della funzione ovarica è provato da numerose evidenze in particolare nelle donne affette da carcinoma mammario

TABELLA 2. DANNI A CARICO DEL LIQUIDO SEMINALE DEI DIFFERENTI AGENTI CHEMIOTERAPICI (AIOM 2017)

AGENTI CHEMIOTERAPICI	EFFETTO
Radioterapia (2.5 Gy al testicolo)	Azoospermia prolungata
Clorambucil (1,4 g/m ²)	
Procarbazine (4 g/m ²)	
Melphalan (140 mg/m ²)	
Cisplatino (500 mg/m ²)	
Carmustina (1 g/m ²)	Azoospermia nell'età adulta dopo trattamento in età prepuberale
Lomustina (500 mg/m ²)	
Busulfano (600 mg/kg)	Azoospermia probabile in genere data da altri agenti altamente sterilizzanti associati
Ifosfamide (42 g/m ²)	
Carmustina (300 mg/m ²)	
Mostarde azotate	
Actinomomicina D	
Carboplatino (2g/m ²)	Azoospermia prolungata non sempre osservata a questa dose
Doxorubicina (adriamicina) (770 mg/m ²)	Tossicità additiva con i farmaci precedenti nel determinare un'azoospermia prolungata; se non combinati con i farmaci precedenti, causano solo una riduzione temporanea della conta spermatica
Tiotepa (400 mg/m ²)	
Citosina arabinoside (1 g/m ²)	
Vinblastina (50 g/m ²)	
Vincristina (8 g/m ²)	
Amsacrina, bleomicina, decarbazina, daunorubicina, epirubicina, etoposide, fludarabina, flurouracile, 6 mercaptopurina, metotrexate, nitroxantrone e tioguanina	Riduzione temporanea della conta spermatica alla dose usata negli schemi convenzionali, ma sono possibili effetti additivi
Prednisone	Improbabile che riduca la produzione spermatica
Interferone	Nessun effetto sulla produzione spermatica
Nuovi agenti: oxaliplatino, irinotecan, anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), inibitori della tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib), taxani	Rischi sconosciuti sulla produzione spermatica



messa dalla legge italiana (Legge 40/2004, comma 1 dell'articolo 14) pur rappresentando lo standard più consolidato per il sesso femminile (5).

La crioconservazione degli ovociti maturi rappresenta la **tecnica** di preservazione della fertilità **più praticata in Italia e in costante crescita nel mondo**, ma anche l'unica possibile per le donne in assenza di un partner (5). È indicata in tutti i casi in cui è possibile procrastinare la terapia oncologica di almeno 2-3 settimane in presenza di un'adeguata riserva ovarica. Dapprima considerata come tecnica sperimentale, con i miglioramenti delle tecniche di cui si è assistito ad un progressivo significativo miglioramento dei tassi di gravidanza (28,29), al punto che alcuni studi hanno dimostrato risultati sovrapponibili all'uso degli ovociti a fresco (30). I tassi di gravidanza per transfer ottenute dalle casistiche di pazienti infertili e donatrici non oncologiche variano dal 60% al 35.5% (31-33). I principali fattori che influenzano i risultati del congelamento ovocitario sono l'età della paziente al momento del congelamento e il numero di ovociti crioconservati. Si stima, infatti, che **maggiore è l'età della paziente, maggiore è il numero di ovociti crioconservati necessari** per avere un bambino (5,34).

La crioconservazione di ovociti immaturi sarebbe indicata per le pazienti per le quali non è possibile procrastinare l'inizio della chemio/radioterapia o in caso di controindicazione all'esecuzione di una stimolazione ovarica controllata. Questa metodica consiste nel prelievo di follicoli immaturi e nella successiva maturazione *in vitro* degli ovociti (35). **Tale metodica non comporta una stimolazione ovarica**, ma prevede il prelievo di ovociti in fase follicolare precoce (entro 8°-10° giorno del ciclo) con dimensioni follicolari non superiori a 12 mm di diametro. **Nonostante i risultati incoraggianti** (36) **questa metodica è ancora da ritenersi sperimentale** (1,7).

Crioconservazione del tessuto ovarico

La crioconservazione del tessuto ovarico è indicata quando non possono essere attese le 2-3 settimane per l'induzione dell'ovulazione e nei casi di neoplasie ormono-sensibili (37). **Con questa**

metodica sono state ottenute nel mondo più di 80 gravidanze (38). A differenza della crioconservazione ovocitaria o embrionale, l'uso del tessuto ovarico **è possibile anche nelle bambine e adolescenti prepubere**, in quanto a essere crioconservati sono principalmente i follicoli primordiali della corticale ovarica. **Controindicazioni assolute sono patologie ad elevato rischio di metastasi ovariche** (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) (5). I campioni di corticale ovarica da crioconservare sono prelevati attraverso tecnica laparoscopica prima dell'inizio del trattamento radio e/o chemioterapico e poi reimpiantati al termine del trattamento. La ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene nel 90-100% per circa 5 anni.

Per saperne di più

- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(19):2500-10
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(18):2917-31
- Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatric blood & cancer* 2009;53(2):281-4
- Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013;24 Suppl 6:vi160-70
- Associazione, Italiana, di, Oncologia, Medica. Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. Linee Guida AIOM 2017
- Astolfi P, Zonta LA. Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2002;16(1):67-72
- Practice Committee of American Society for Reproductive M. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertility and sterility* 2013;100(5):1214-23
- Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstetrics and gynecology* 2010;116(5):1171-83
- van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-Lemoisson E, Spina M, Moser LC, et al. Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: an EORTC-GELA general population case-control study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30(31):3854-63
- AIOM. I numeri del cancro in Italia 2017
- Vallone R, Buonfantino C, Conforti A, De Rosa P, Cariati F, Picarelli S, et al. An update about oncofertility. *Biochimica Clinica* 2017;41(4):322-34
- Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1998;27(4):927-43
- Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1996;14(7):1982-92
- Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005;55(4):211-28; quiz 63-4
- Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104(8):1575-9
- Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, Iijima K, Iwase T, Tokudome N, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2011;18(3):182-8
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999;17(8):2365-70
- Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20(24):4628-35
- Yarbro CH, Perry MC. The effect of cancer therapy on gonadal function. *Seminars in oncology nursing*. 1985;1(1):3-8
- Donnez J, Bassil S. Indications for cryopreservation of ovarian tissue. *Human reproduction update* 1998;4(3):248-59
- Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstetrical & gynecological survey* 2011;66(4):248-54
- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environmental health perspectives* 1993;101 Suppl 2:109-16
- Williams DH. Sperm banking and the cancer patient. *Therapeutic advances in urology* 2010;2(1):19-34
- Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015;30(11):2463-75
- Schrader M, Muller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. «Onco-tese»: testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology* 2003;61(2):421-5
- Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer treatment reviews* 2014;40(5):675-83
- Lambertini M, Del Mastro L, Viglietti G, Ponde NF, Solinas C, de Azambuja E. Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer. *Current treatment options in oncology* 2017;18(1):4
- Noyes N, Labella PA, Grifo J, Knopman JM. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2010;27(8):495-9
- Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2008;10(5):268-73
- Practice Committees of American Society for Reproductive M, Society for Assisted Reproductive T. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and sterility* 2013;99(1):37-43
- Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2010;25(9):2239-46
- Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2010;25(1):66-73
- Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertility and sterility* 2008;89(6):1657-64
- Chang CC, Elliott TA, Wright G, Shapiro DB, Toledo AA, Nagy ZP. Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years. *Fertility and sterility* 2013;99(7):1891-7
- Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Reproductive biomedicine online* 2010;20(5):634-8
- Grynberg M, Poulain M, le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2016;31(3):623-9
- Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(20):4174-83
- Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2017;34(3):325-36