

SKION consensus fertiliteitspreservatie voor meisjes met kanker, van 0-18 jaar.

Aanleiding

De ontwikkelingen op het gebied van de fertiliteitspreservatie voor vrouwen en meisjes zijn de laatste jaren snel gegaan met als gevolg een toenemende behoefte aan informatie over dit onderwerp bij (ouders van) kinderen met kanker. In de kinderoncologische centra blijken protocollen voor fertiliteitspreservatie te verschillen. Hierom werd door de taakgroep Supportive Care van de SKION het initiatief genomen om te komen tot een landelijke consensus betreffende (contra) indicaties voor fertiliteitspreservatie (counseling) bij meisjes met een oncologische aandoening en de mogelijkheden/technieken daartoe, welke gebruikt kan worden als een handvat in de dagelijkse praktijk. Het betreft een klinische leidraad, ontwikkeld in samenwerking met de fertiliteitsgynaecologen (verenigd in het Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie (NNF)), in afwachting van de definitieve evidence based en internationaal geharmoniseerde richtlijn (in kader van het PanCareLIFE project). Momenteel zijn er 6 kinderoncologische centra (EKZ/AMC Amsterdam, VUmc Amsterdam, Erasmus MC Rotterdam, UMCG Groningen, Radboud UMC Nijmegen, PMC Utrecht) en 2 SCT centra (LUMC Leiden, WKZ Utrecht); gestreefd wordt naar opening van één kinderoncologisch centrum (PMC) in 2018.

Aanbevelingen

1. Elke ouder van een kind met kanker, alsook het kind zelf, heeft recht op informatie over eventuele gonadale schade door de oncologische behandeling. De behandelend kinderoncoloog dient het kind/ouders te informeren over de kans op gonadale schade en de mogelijkheid tot doorverwijzing naar een fertiliteitsgynaecoloog (gynaecoloog met subspecialisatie voortplantingsgeneeskunde) voor counseling m.b.t. fertiliteitspreservatie.
2. Meisjes van wie bij diagnose reeds duidelijk is dat ernstige gonadale schade (zie tabel 1) gaat optreden, dienen proactief verwezen te worden naar de fertiliteitsgynaecoloog voorafgaande aan start therapie, om persoonlijk geïnformeerd te worden over het risico op infertiliteit en een zorgvuldige afweging te kunnen maken m.b.t. fertiliteitspreservatie.
3. Bij meisjes met leukemie, die na enkele weken behandeling gestratificeerd worden voor een protocol met SCT (stamceltransplantatie), is het een overweging fertiliteitspreservatie te doen op het moment van het bereiken van eerste CR (complete remissie). Counseling en planning hiervoor kan het beste in een zo vroeg mogelijke fase worden gedaan.
4. Advies m.b.t. fertiliteitspreservatie wordt door de fertiliteitsgynaecoloog teruggekoppeld aan de kinderoncoloog en het definitieve besluit en de planning wordt gezamenlijk genomen en uitgedragen.

Achtergrond; inleiding

Omdat de overleving van kinderkanker is verbeterd, is het belangrijk lange termijn effecten zoveel mogelijk te voorkomen. Een van de ongewenste late effecten bij kinderkanker overlevenden is verminderde vruchtbaarheid. Een vervulde kinderwens wordt voor overlevenden van kinderkanker als één van de meest belangrijke determinanten van kwaliteit van leven gezien (Rodriguez-Wallberg, 2010).

Door de snelle ontwikkelingen op het gebied van de fertiliteitspreservatie voor vrouwen en meisjes is het mogelijk om bij nieuw gediagnostiseerde kinderen met kanker te anticiperen op een eventuele latere kinderwens. Het huidige document geeft, vanuit de taakgroep Supportive Care van de SKION in samenwerking met de fertiliteitsgynaecologen van het Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie (NNF), een landelijke consensus weer betreffende

- 1) de wenselijkheid van counseling van individuele meisjes (0-18 jaar) en hun ouders
- 2) de indicaties voor fertiliteitspreservatie bij meisjes op basis van ingeschat risico,
- 3) een advies met betrekking tot de te gebruiken fertiliteitspreservatie technieken ten tijde van de diagnose van een oncologische aandoening.

Welke meisjes met kanker hebben recht op counseling?

Uitgangspunt van het huidige document is dat elk meisje met kanker dan wel haar ouders, recht heeft op informatie over eventuele gevolgen van de kinderoncologische behandeling op de fertiliteit en endocriene functie. Dit betekent dat de inschatting van het risico op gonadale schade direct bij diagnose, vóór start van een oncologische behandeling, nodig is. Dit is de verantwoordelijkheid van de behandelend kinderoncoloog.

Indien het risico op gonadale schade aanzienlijk is, en/of indien een familie daar prijs op stelt dient counseling **voor start van de behandeling** plaats te vinden door een op dit gebied deskundige gynaecoloog, veelal een gynaecoloog met subspecialisatie voortplantingsgeneeskunde in een IVF centrum. De counseling betreft een advies op maat, waarbij de individuele patiënt gegevens meegenomen worden.

Indicaties voor fertiliteitspreservatie op basis van ingeschat risico.

De beschikbare literatuur over de indicatiestelling voor fertiliteitspreservatie betreft voornamelijk volwassen vrouwen en niet zozeer kinderen met kanker. Bovendien beperkt de literatuur zich doorgaans tot een opsomming van de mogelijke fertiliteit-preserverende opties en de risicopredictie van premature ovariële insufficiëntie (POI) bij verschillende oncologische therapieën.

Premature ovariële insufficiëntie (POI) wordt gedefinieerd als

- Uitblijven of falen van de puberteit (Tanner stadium < M2 bij meisjes van 13 jaar, of geen progressie in de puberteit gedurende 12 maanden) met verhoogde FSH (> 25 IU/l) spiegels, of
- Primaire amenorroe (> 16 jaar) met verhoogde FSH (> 25 IU/l) spiegels, of
- Secundaire oligo-/amenorroe van minimaal 4 maanden in meisje/vrouw > 1 jaar na de menarche en onder de leeftijd van 40 jaar met 2 metingen van een verhoogd serum FSH (> 25 IU/l, met minimaal een maand ertussen) (ESHRE guideline POI 2015).

Onderzoek naar indicatiestelling voor de verschillende vormen van fertiliteitspreservatie voor kinderen met kanker op basis van risicopredictie en succesansen ontbreekt. Doorgaans zijn het richtlijnen en Committee opinions (IKNL (concept) richtlijn 2016, CBO richtlijn 2012 cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel, Loren 2013, Ethics Committee of the ASRM 2013 en 2014, Wallace WH 2014, IKNL oncoline.nl en Lambertini 2016) die zich uitspreken over de indicatiestelling voor fertiliteitspreservatie waarbij gesteld wordt:

Indicatie fertiliteitspreservatie:

Mogelijke toekomstige kinderwens bij een meisje of jonge vrouw die een gonadotoxische behandeling moet ondergaan wegens een maligniteit.

Gepleit wordt voor “patient centered” counseling, waarbij de patiënt en diens ouders inzicht hebben in de medische aspecten van de kinderoncologische behandeling kanker en in de mogelijkheden tot fertiliteitsbehoud. Het bespreken van het te verwachten risico op premature ovariële insufficiëntie (POI)/ infertiliteit en de kans op een spontaan voldragen zwangerschap dienen onderdeel te zijn van de counseling.

Wie heeft kans op gonadale schade?

Alle meisjes en jonge vrouwen die in het verleden behandeld zijn met alkylerende chemotherapie, cyclofosfamide, procarbazine of radiotherapie met de beide ovaria in het bestralingsveld, en SCT met myeloablatieve conditionering moeten rekening houden met een aanzienlijk risico op premature ovariële insufficiëntie (van Dorp 2016). Kinderen met kanker die een dergelijke behandeling gaan krijgen dienen daarom doorverwezen te worden naar een gynaecoloog met subspecialisatie voortplantingsgeneeskunde voor counseling, idealiter vóór start van de gonadotoxische behandeling (zie ook tabel 1).

Cancer treatment protocol	Patient and dose factors	Fertility planning considerations
Any myeloablative regimen consisting of alkylating agent (e.g. busulfan, cyclophosphamide, thiotepa) or TBI		<i>>70% of women develop amenorrhea post-treatment. Any treatments containing high dose of alkylating agents and/or radiation to the abdomen, or pelvis present the highest risk for gonadal impact and immediate amenorrhea. Patients should be counseled about fertility preservation prior to treatment.</i>
Any alkylating agent + pelvic radiation		
Total cyclophosphamide	7.5 g/m ²	
Procarbazine		<i>30-70% of women develop amenorrhea post-treatment. Lower levels of alkylating agents and/or radiation to the abdomen or pelvis reduce risk of immediate amenorrhea but do not eliminate risk of gonadal damage. Patients should be counseled about fertility preservation prior to treatment.</i>
Whole abdominal or pelvic radiation doses	>10 Gy in post-pubertal girls > 15 Gy in pre-pubertal girls	
Whole abdominal or pelvic radiation doses	>5-10 Gy in post-pubertal girls > 10-15 Gy in pre-pubertal girls	

Tabel 1. Kinderoncologische behandelingen met een hoog risico op POI en infertiliteit.

Bron: Livestrong/fertility, updated jan 2014

Behandeling met radiotherapie en/of chemotherapie in puberale/post-puberale meisjes lijkt schadelijker voor de fertiliteit dan behandeling prepuberaal (Reinmuth 2013, Overbeek 2016 in progress), echter hard bewijs is niet voorhanden.

Er is op dit moment nog geen bruikbare formule voorhanden die, in het geval van behandeling met meerdere (alkylerende) cytostatica (polychemotherapie), een inschatting geeft van het risico op POI/infertiliteit in individuele patiënten. In grote groepen patiënten worden de

zogenoemde AAD- en CED-scores gebruikt om een inschatting te maken van het risico van met name alkyliserende middelen op gonadale toxiciteit. Deze scores zijn te gebruiken om risico's in te schatten voor behandelingen in het algemeen, echter niet voor individuele patiënten. (Green DM 2009, Green DM 2014).

Wat zijn de huidige mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie bij meisjes?

Er zijn meerder mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie. De keuze voor een bepaalde vorm van fertiliteitspreservatie hangt samen met de leeftijd, diagnose, type behandeling, beschikbare tijd, waarschijnlijkheid van metastasering naar, en betrokkenheid van ziekte in, ovaria, algehele conditie en prognose.

Periode	Procedure	
	Standaard	Experimenteel
Voor puberteit	Ovarium afscherming Ovarium transpositie	Hormoon therapie Cryopreservatie ovariumweefsel
Na puberteit	Ovarium afscherming Ovarium transpositie Cryopreservatie oöcyten	Hormoon therapie Cryopreservatie ovariumweefsel

Cryopreservatie oöcyten/eicellen

Cryopreservatie van oöcyten/eicellen (middels vitrificatie = een zeer snel invriesproces) heeft anno 2016 nog de voorkeur boven de experimentele methode van cryopreservatie van ovariumweefsel.

Oöcyt cryopreservatie is alleen mogelijk in postmenarchale meisjes met een cyclus en behoeft hormonale stimulatie. Indien de patiënt orale anticonceptie gebruikt wordt aangeraden deze te continueren. Afhankelijk van het moment in de cyclus bij intake neemt de procedure 2-4 weken in beslag. Dit is veelal ongewenst bij meisjes met kanker. Er zijn echter uitzonderingsgevallen, zoals bijvoorbeeld een recidief M. Hodgkin.

Oöcyt cryopreservatie bij vrouwen ≥ 18 jaar wordt in alle academische centra in Nederland gedaan; er is echter niet overal ervaring met de procedure bij meisjes onder de leeftijd van 18 jaar. Bij virgo meisjes is altijd procedurele sedatie nodig.

Cryopreservatie ovariumweefsel

Ovarium cryopreservatie is de enige mogelijkheid tot fertiliteitspreservatie bij prepuberale meisjes en bij postmenarchale meisjes die direct een gonadotoxische behandeling moeten ondergaan en waarbij er geen tijd is voor oöcyt vitrificatie (Lambertini 2016). Ovarium cryopreservatie gebeurt laparoscopisch en dient in principe vóór de oncologische (gonadotoxische) behandeling plaats te vinden. Een uitzondering hierop betreft patiënten met een hematologische maligniteit in verband met het risico op metastasering; bij deze patiënten kan overwogen worden ovarium cryopreservatie uit te stellen tot eerste complete remissie (CR) (Greve, 2012). Na verwijdering van het ovarium, worden cortex-strips geprepareerd en ingevroren die vervolgens op een later moment bij de patiënt teruggeplaatst kunnen worden. De ingreep vindt altijd laparoscopisch en onder narcose plaats, en pas nadat schriftelijk informed consent voor de procedure is gegeven. Uitname van ovariumweefsel t.b.v. ovarium cryopreservatie is mogelijk in alle academische centra in Nederland. Drie academische centra (LUMC, Erasmus MC en RadboudUMC) hebben momenteel een cryobank voor het bewaren van ovariumweefsel. Bewaartermijn is in de meeste centra 10 jaar en deze termijn kan worden verlengd.

Een mogelijk nadelig gevolg van verwijdering van een ovarium is een verhoogde kans op vervroegd falen van het resterende ovarium, welke geschat wordt op 2-3 jaren (Khan 2014, Bjelland 2014). Dit is echter niet relevant, aangezien de procedure slechts toegepast wordt bij patiënten met een kleine kans op behoud van de cyclus na de oncologische behandeling. Een 2^e mogelijk nadeel is de (kleine) kans op re-introductie van tumorweefsel bij terugplaatsing van de ovarium cortex strips. Deze nadelen en het (nog) experimentele karakter van deze vorm van preservatie dienen met de (ouders van de) patiënt besproken te worden.

Omdat er bij terugplaatsing van ovariumweefsel een risico bestaat op re-introductie van tumor weefsel, is het van belang te benadrukken dat ovarium cryopreservatie op zich, geen garantie is voor het gebruik van dit weefsel in de toekomst. Waarschijnlijk is in de toekomst in vitro maturatie (van eicellen) mogelijk en is terugplaatsing van ovariumweefsel niet meer nodig.

Hormoon therapie

Publicaties over het beschermend effect van gebruik van GnRH analogen tijdens chemotherapie laten wisselende resultaten zien; vooralsnog is er bij kinderen geen evidence dat GnRH co-behandeling zinvol is. (Chen 2011, Bildik 2015, vitek 2014, Munhoz 2016). Het zelfde geldt voor het gebruik van orale contraceptiva (Behringer 2010).

Het invriezen van eicellen van moeder.

Het invriezen van eicellen van een moeder met een dochter met kanker op niet-medische indicatie is toegestaan; de oöcyten worden dan voor de moeder zelf opgeslagen. Later, als het kind onvruchtbaar blijkt en eiceldonatie overweegt, kan de moeder haar eicellen ter beschikking en ter donatie stellen. Een verzoek tot invriezen wordt per casus door de CME beoordeeld. Leeftijdsgrens van de moeder voor een dergelijke procedure is 40 jaar.

Contra-indicaties fertiliteitspreservatie procedures

Onderstaande contra-indicaties zijn gebaseerd op consensus, waarbij de verschillende protocollen van de academische centra voor fertiliteitspreservatie meegenomen werden.

Contra-indicaties oöcyt vitrificatie

- Spoedindicatie oncologische behandeling.
- Premenarche
- Tumor t.p.v.punctieplaats
- Eerdere chemotherapie: geen absolute contra-indicatie, hangt af van eicel voorraad (AMH, AFC, cd3-FSH); indien deze voldoende lijkt kan oöcyt vitrificatie plaatsvinden, > 6 mnd na staken chemotherapie.
- Positieve virologie (HIV, HBV, HCV): geen contra-indicatie; was voorheen contra-indicatie gezien risico contaminatie van het vat, thans gesealde rietjes of dampfasevaten waarbij dit risico niet meer aanwezig is.
- Virgo: geen contra-indicatie mits procedurele sedatie/narcose mogelijk.

Contra-indicaties ovarium cryopreservatie

- Contra-indicatie algehele anesthesie of laparoscopische verwijdering ovarium. In geval van acute leukemie kan overwogen worden te wachten met cryopreservatie tot CR1 (Greve T 2012).
- Jonge leeftijd is geen contra-indicatie; bij ontbreken expertise procedure kan patiënt verwezen worden naar ander centrum.
- (Kans op) metastasen in ovarium: geen contra-indicatie gezien mogelijke in vitro maturatie in toekomst.

- Het grootste risico op ovariële metastasen wordt gezien bij leukemie, neuroblastoom en Burkitt lymfoom (Dolmans M 2013)
- Eerdere chemotherapie: geen absolute CI, bij adolescenten met een regelmatige cyclus kan een inschatting gemaakt worden van de eicel voorraad (AMH, AFC, cd3-FSH).
 - Over eventuele mutagene effecten van chemotherapie ontbreekt literatuur.
- Positieve virologie (HIV, HBV, HCV): geen contra-indicatie; was voorheen contra-indicatie gezien risico contaminatie van het vat, thans dampfasevaten waarbij dit risico niet meer aanwezig is.

Resultaten van de fertiliteitspreservatie procedures bij kinderen.

Vitrificatie van eicellen

Tot dusver gepubliceerde data laten zien dat er ongeveer 20-25 eicellen verkregen moeten worden om een reële kans op een levend geborene te verkrijgen (Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. ASRM 2013, van dorp 2014).

Ovarium cortex terugplaatsing

In de huidige literatuur zijn er wereldwijd momenteel 60 levend geboren baby's beschreven na (orthotope, d.w.z. intra-abdominale of ovariële) re-implantatie van ontdooid ovarium cortex weefsel, waarbij het totaal aantal terugplaatsingen niet exact bekend is. In vier grote buitenlandse centra is het totale aantal re-implantaties wél bekend en blijkt dat na terugplaatsing ongeveer 25 % zwanger wordt (Donnez J. 2015 en 2013). De helft van de zwangerschappen ontstonden spontaan (50 % IVF); over de gezondheid van deze kinderen is niets bekend. Er zijn nog geen zwangerschappen gedocumenteerd na heterotope (subcutaan in de onderarm of buikwand) re-implantatie van ovariumcortex weefsel. In 2015 werd in Nederland voor het eerst een a terme gezonde neonaat geboren na autotransplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel.

Transplantatie van een geheel ovarium

Bij transplantatie van een ovarium is er theoretisch een lager risico op weefsel ischemie doordat gebruik gemaakt kan worden van de vaatsteel. Tot dusver zijn er 12 transplantaties beschreven (in 9 monozygote tweelingen) waarbij 14 kinderen werden geboren (waarvan 3 kinderen werden geboren na transplantatie van een ingevroren ovarium) (Silber SJ 2012) .

Counseling

Bij de counseling en eventuele fertiliteitspreservatie procedure kan overwogen te worden om andere disciplines te betrekken zoals een kinderpsycholoog of pedagogisch medewerker.

Tijdens dit gesprek zal aan de orde komen:

- kans op ovariële falen ten gevolge van de geplande oncologische behandeling
- potentiële vervroegde menopauze ten gevolge een ovariëctomie
- noodzaak tot puberteitsinductie en oestrogene substitutie (via de kinderendocrinoloog) in het geval van toekomstige endocriene dysfunctie
- risico's laparoscopie - ovariëctomie
- risico's micrometastasen in de ovaria en het in te vriezen ovariumweefsel

- eventuele te verwachten hart- en long problemen door keroncologische behandeling en risico van zwangerschap
- alternatieven besproken:
 1. nu geen fertiliteitspreservatie
 2. het invriezen van eicellen (na hormonale stimulatie)/ovarium weefsel
 3. ovariopexie bij radiotherapie
 4. later eicel-/embryodonatie; mogelijkheid invriezen eicellen van moeder
 5. later adoptie
- transplantatie ingevroren bewaard ovariumweefsel is experimenteel
- het weefsel kan in de toekomst bij kinderwens mogelijk worden teruggeplaatst
- Momenteel is de kans op succes van de gehele procedure inclusief transplantatie later, op een genetisch eigen kind niet bekend
- Mogelijke uterus schade/insufficiëntie in het geval van bestraling op de bekken regio (evt hoog technologisch draagmoederschap in VUmc).
- Hogere kans op complicaties na bestraling met uterus in bestralingsveld; klinische partus.
- screening op infectieziekten
- postuum gebruik van het weefsel voor wetenschappelijk onderzoek
- bewaar termijn
- IC voor ovariëctomie en opslag gecryopreserveerd ovariumweefsel

In de keroncologische/SCT centra zijn onderstaande fertiliteitsgynaecologen bereikbaar voor counseling:

	contactgegevens
Dr. A.M.E. Bos, gynaecoloog UMCU, Utrecht	A.Bos-8@umcutrecht.nl 088-7556454
Prof. dr. C.B. Lambalk, gynaecoloog VUmc, Amsterdam.	020-4440043 of 4440070 of 0629037632 cb.lambalk@vumc.nl
Prof. Dr. J.S.E. Laven, gynaecoloog Erasmus MC, Rotterdam.	010-7040116 of 010 -7040704 j.laven@erasmusmc.nl
Dr. L.A. Louwé, gynaecoloog LUMC, Leiden.	071-5263348 of 071-5298931 l.a.louwe@lumc.nl
Drs. M van den Berg, gynaecoloog UMCG, Groningen	06-31623006 m.van.den.berg@umcg.nl
Dr. C. Beerendonk, gynaecoloog RadboudUMC, Nijmegen.	024-3092502 (supervisor VPG) fertiliteitspreservatie@radboudumc.nl
Dr. M. Goddijn, gynaecoloog AMC, Amsterdam/ Prof Dr. S. Repping, embryoloog AMC	cvv@amc.nl verwijsinformatie CVV: http://www.amc.nl/web/Zorg/Verwijzer/Verwijsinformatie-per-specialisme/Centrum-voor-Voortplantingsgeneeskunde.htm fertlab@amc.nl 020-5669111 vraag naar dienstsein CVV

Samenstelling werkgroep SKION consensus fertiliteitspreservatie

- Dr. M.A. Veening, kinderarts-oncoloog, VUmc, Amsterdam.
- Dr. A.M.E. Bos, fertiliteitsgynaecoloog UMCU, Utrecht.
- Dr. A.B. Versluys, kinderarts-oncoloog ASCT, WKZ, Utrecht.
- Dr. H.M. van Santen, kinderarts-endocrinoloog, WKZ, Utrecht.
- Dr. M.D. van de Wetering, kinderarts-oncoloog EKZ/AMC, Amsterdam.
- Dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink, kinderarts-oncoloog PMC Utrecht en Erasmus MC Rotterdam.

Prof dr. C.B. Lambalk, fertiliteitsgynaecoloog VUmc, Amsterdam.
Prof dr. J.S.E. Laven, fertiliteitsgynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam.
Dr. H. Kamp, kinderarts-endocrinoloog, WKZ, Utrecht.
Dr. A.J. Goverde, gynaecoloog, UMCU, Utrecht
Dr. M.H. van den Berg, postdoc kinderoncologie, VUmc, Amsterdam
Dr. E. van Dulmen-den Broeder, hoofd late effecten research, VUmc, Amsterdam
Dr. W. Tissing, kinderarts-oncoloog UMCG, Groningen.

Referenties

- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:390-6.
- Khan Z, Gada RP, Tabbaa ZM, Laughlin-Tommaso SK, Jensen JR, Coddington CC 3rd, Stewart EA. Unilateral oophorectomy results in compensatory follicular recruitment in the remaining ovary at time of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2014;101:722-7.
- Bjelland EK, Wilkosz P, Tanbo TG, Eskild A. Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). *Hum Reprod.* 2014 ;29:835-41
- Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD008018.
- Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, Sahin GN, Karahuseyinoglu S, Ince U, Taskiran C, Selek U, Yakin K, Guzel Y, Ayhan C, Alper E, Cetiner M, Balaban B, Mandel NM, Esen T, Iwase A, Urman B, Oktem O. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro. *Hum Reprod.* 2015; 30:2912-25.
- Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014 Sep;102(3):808-815
- Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, Marques RJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2:65-73
- Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, Ott HW, Hofer S, Pluetschow A, Diehl V, Engert A, Borchmann P; German Hodgkin Study Group. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol.* 2010;21:2052-60.

- Loren AW, mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:2500-2510.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation : a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101: 1237-1243.
- Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 ;99: 37-43.
- Wallace WH, Grove Smith A, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1129-1136.
- Lambertini M, Del Mastro L, Lescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Saalvagno F, Gennari A, Ubaldi P, la Sala GB, de Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine* 2016; 14: 1-16.
- Van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, di Iorgi N, Albanese A, Armenian SH, Bhatia S, Constine SL, Corrias A, Deans R, Dirksen U, Gracia C, Hjorth L, Kroon L, Lambalk CB, Landier W, Levitt G, Leiper A, Meacham L, Mussa A, Neggers SJ, Oeffinger KC, van Santen HM, Skinner R, Toogood A, Wallace WH, Haupt R. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the PanCareSurFup consortium. *JCO* 2015, submitted.
- Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *NEJM* 2009; 360: 606-614.
- Reinmuth S, hohmann C, Rendtorff R, Balcerek M, Holzhausen S, Müller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 2071-2078.
- Overbeek A, van den Berg M, van leeuwen F, Kaspers GL, Kremer CM, Lambalk CB. Van Dulmen-den Broeder E. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood cancer and cancer in the reproductive age. In progress
- Green DM1, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009 ;27:2677-85.

- Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, Neglia JP, Sklar CA, Kaste SC, Hudson MM, Diller LR, Stovall M, Donaldson SS, Robison LL. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jan;61(1):53-67.
- Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT, Andersen MK, Sørensen SD, Rosendahl M, Ralfkiaer E, Andersen CY. Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent malignant cells. *Blood* 2012; 120: 431-4316.
- Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013; 99: 37-43.
- van Dorp W, Rietveld AM, Laven JS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hukkelhoven CW, Schipper I. Pregnancy outcome of non-anonymous oocyte donation: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:107-12
- Donnez J, Dolmans M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013; 99:1503-1513.
- Donnez J, Dolmans M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2015; 32: 1167-1170.
- Silber SJ. Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation. *Mol Hum Reprod*. 2012 ;18:59-67.
- Dolmans M, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013; 99: 15414-1522.

