

A fertilitás megőrzésének lehetőségei malignus nőgyógyászati tumorok esetén

Lampé László

Debreceni Egyetem OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen

Mindig is fontos törekvés volt a nőgyógyászatban a reprodukív szervek védelme, a fertilitás megőrzése. Az utóbbi évtizedek fejlődése az onkológiában, a reprodukív medicinában, a gyógyszeres kezelések lehetőségeiben még inkább elérhetővé és kötelezővé teszik a fogamzóképeség megőrzését a nőgyógyászati malignus tumorok egy részének kezelésében, ami azért is parancsoló követelmény, mert a gyógyulás után lehetőség van (volna) terhesség vállalására. A nőgyógyászati daganatok műtéti kezelésében érvényes alapszabály, miszerint olyan radikálisan operáljunk, amennyire feltétlenül szükséges, és olyan konzervatívan, amennyire lehetséges, még inkább kötelező. Új kihívást jelent a fejlett országokban az a nem helyeseltető gyakorlat, hogy a nők a kiviselésre szánt terhességeket közel tíz évvel későbbi életkorra időzítik, mint néhány évtizeddel ezelőtt, emiatt több daganatos betegséget észlelünk a későre tervezett szülések – akár az első szülés – előtt. Az egyre javuló gyógyítási eredmények mellett a preembrió, a petesejt és petefészkek mélyfagyasztásos konzerválása és későbbi felhasználása, továbbá a kemoterápiával együtt alkalmazott GnRH-agonista készítmények alkalmazása további reményekre jogosít. *Magyar Onkológia* 49:331–335, 2005

The protection of reproductive organs and retaining fertility have always been of paramount importance in gynecology. Development of gynecological oncology and reproductive medicine over the last few decades have achieved and, indeed, made it compulsory to insist on retaining fertility when treatment of malignant disease leaves an opportunity for future pregnancies. The basic rule of gynecological cancer surgery is clarified further that radicality should not be more extensive than necessary and, at the same time, as intensive as the least necessary. One of the new challenges of current demographic trends, mostly in developed countries, is that the first child by the average family is planned nearly 10 years later than some decades ago. As a result, more and more women experience the development of malignant disease before they complete their family planning intentions. Beside the improved cancer treatment methods, deep frozen conservation of eggs and ovarian tissue together with chemotherapy and GnRH agonist treatment will provide further opportunity to enhance reproductive potential of women who are successfully treated of their gynecological cancer. *Lampé L. The possibilities of retaining fertility in malignant gynecological tumors. Hungarian Oncology* 49:331–335, 2005



Bevezetés

A menopauza előtt felismert rosszindulatú nőgyógyászati daganatok terápiája különös gondot okoz nemcsak az alapbetegség miatt, hanem

azért is, mert a legtöbb nőbetegnek igen határozott kívánsága a fogamzóképeség megőrzése, majd később terhesség(ek) kiviselése. A genitális malignus tumor fertilis korban és azt megelőzően nem tartozik a ritkaságok közé, és az utóbbi években-évtizedekben új kihívásokkal is szembe kell néznünk.

Új kihívások közé sorolhatjuk azt az öröndetes ténytet, hogy a gyógyszeres és egyéb kezelési eljárások eredményeként a gyógyulási lehetőségek kedvezőbbek, és egyre több fiatal nő bizakodhat abban, hogy daganatos betegsége kezelésé-

Közlésre érkezett: 2005. szeptember 27.
Elfogadva: 2005. október 25.

Levelezési cím: Dr. Lampé László, Debreceni Egyetem OEC, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: 52-424-540, Fax: 52-414-577, E-mail: lampe@jaguar.dote.hu

nek befejezése után terhesség kiviselésére vállalkozhat. A kezelés lehetőségei és az operatív technikák módszerei is gazdagodtak, s a fertilitás megőrzésének a biztosítására csonkító műtétek helyett vagy azok mellett számos új módszer áll rendelkezésre.

Másik nem elhanyagolható tényező, hogy a korábbiaknál is több beteg gondjaival kell foglalkozni, ugyanis a gyermekvállalás a fejlett országokban közel tíz évvel későbbi életszakaszra tolódott. Ez a sok tekintetben kedvezőtlen tendencia azzal a hátránnyal is jár, hogy nagyobb a száma azoknak a nőknek, akiknél a tervezett szülések, akár az első szülés előtt rosszindulatú daganatot diagnosztizálunk.

A fertilitás megtartása a méh és a petefészkek megőrzésével nőgyógyászati daganatos betegekben

A fertilitás megőrzésének új módszerei, az újabb műtéti megoldások, kezelések és gyógyszeres terápia a nemi szervek egyes területéről kiinduló rákok esetén más és más.

Méhnyakrák

Reális becslések szerint a cervixcarcinoma több mint 40%-a fertilis korban, 45 év előtt fordul elő. Az I-II stádiumú méhnyakrák „standard” terápiája volt még egy-két évtizeddel ezelőtt, és lényegében még napjainkban is annak tekinthető a radikális méheltávolítás a kismedencei nyirokmezőkkel és legtöbbször a függelékekkel együtt, kiegészítve külső és intrakavitális besugárással vagy/ esetleg kemoterápiával. A fertilitásnak semmi lehetősége nem maradt.

A méhtest és a függelékek „megmentésére”, s ezzel a fertilitás megőrzésére már közel 80 éve az Aburel (4) által javasolt műtét csak az utóbbi időben talált követőkre.

Öt évvel ezelőtt Dargent és mtsai (6) az IB2 stádiumú folyamat kezelésére közölték javaslatukat és kezdeti, több mint tízéves eredményeiket a portio uteri amputálásáról, a parametrium és a hüvely felső harmadának eltávolításáról (radikális hüvelyi trachelectomiának nevezik) és pelviszkópos lymphadenectomiáról. Amennyiben a szövettan igazolja, hogy az eltávolított cervix tartalmazza a malignus tumort (az eltávolítás az ép szövetben történt), a nyirokerek tumorsejtmentesek és a parametriumban, s a nyirokszövetben nem találnak áttétet, a kezelést befejezettnek tekintik és további terápiát nem alkalmaznak, a beteget rendszeresen ellenőrzik. A fertilitás lehetősége tehát megmarad. Plante és mtsai (16) saját 72 esetükkel együtt az irodalomban közölt 319 beteg sorsát ismertetik: 13 betegnél recidíva lépett fel (4,1%), 8 beteg meghalt (2,5%) az átlag 40 hónapos megfigyelési idő alatt. Ezek az adatok kb. azonosak a radikális méheltávolítás eredményeivel. Ezzel szemben 147 esetben terhesség következett be 99 élő magzattal (67%), 38 első trimeszteri vetéléssel (26%), közülük 8 művi abortusz és 13 második trimeszteri vetélés (9%).

A szakmai fórumok egy része az IA1 stádiumot nem meghaladó folyamatokban tartja választható megoldásnak a Dargent és/vagy Smith-Ungár műtétet (I. később), de az eddigi operált esetek jelentős hányada az IB2 stádiumhoz tartozott, illetve 2,5 cm-t meg nem haladó tumorméret esetén történt. További tapasztalatok szükségesek a javallatok pontosításához.

A „Dargent-műtét” elvét követi az abdominális úton végzett trachelectomia: a Wertheim-műtét-nél megszokott módon eltávolítják a kismedencei nyirokmezőket, a parametrium szövetét, majd a portio uterit és a hüvely felső harmadát. A műtéti eljárást Smith és mtsai közölték 1997-ben (20).

Magyarországon elsőként Ungár és mtsai (25) karolták fel az ötletet, és kezdeti tapasztalataikról 33 betegen (életkor 23–37, átlag 30,5 év) végzett ilyen műtétről számoltak be egy angol és egy amerikai klinikával végzett kollaborációban. Három betegen a tumor meghaladta az eredetileg feltételezett mértéket, a fennmaradó 30 betegen az átlag 47 (14–75) hónapos megfigyelési idő alatt recidívát nem észleltek. Kettő kivételével mind-egyiknél helyreállt a ciklus, háromnál terhesség következett be, egy elvetélt, kettő pedig császármetszéssel érett magzatot szült.

A korai méhnyakrákok klinikai megítélésének talán legfontosabb feltétele a portióból kimetszett (conisatióval eltávolított) szövet hisztológiai feldolgozása és megítélése. Bármennyire jól kidolgozott a CIN I, II, III, a CIS és a korai invazív rák jellemzője és kritériuma, a megítélés szubjektív és nem mentes a tévedésektől. A mindkét irányú tévedés következménye tragikus lehet.

A fertilitás megőrzése nemcsak az új műtéti technikákon múlhat, hanem a minimális tévedésekre szorított diagnosztikán (szövettani megítélésen) is. Több tapasztalat alapján javasolom saját gyakorlatunkat, hogy minden szövettani elváltozást, amit nagy horderejű döntés (pl. méheltávolítás) követ, legalább két tapasztalt hisztológus szakember véleményezzen. (Vonatkozhat ez a követelmény minden más diagnosztikus eljárásra is!)

Méhtestrák

Fertilis korban az endometriumcarcinoma ritka, a megbetegedés a peri- és posztmenopauzában a leggyakoribb. Negyvenévesnél fiatalabbak körében kevesebb, mint 10%-ban fordul elő (5), és a háttérben gyakran kimutatható ösztrogéntermelő tumor, vagy az ösztrogéntúlsúlyra jellemző klinikai kép: elhízás, sterilitás, policisztás ovariumszindróma. Az endometriumcarcinoma rendszerint jól differenciált. A daganat kezelésében első helyen áll a méheltávolítás a függelékekkel, sok esetben a kismedencei nyirokmezőkkel együtt. A gyógyulási arány több mint 90%.

Thornton és mtsai (23) irányították a figyelmet arra, hogy progesztágen kezeléssel a korai endometriumcarcinoma sikeresen kezelhető és a fertilitás lehetősége megmarad. Tapasztalataikat mások is megerősítették (7, 8). Niwa és mtsai

(13) 23-34 év közötti 12 nő gesztágén kezelésének eredményét ismertetik, akiknél jól differenciált (G1), korai endometriumrákot mutattak ki. Tíz esetben adenocarcinoma, két esetben carcinoma adenosquamosum volt a szövettani diagnózis. Mindegyik progeszteronreceptor-pozitívknak bizonyult. A betegeket 6-12 hónapon keresztül napi 400-600 mg medroxi-progeszteron-acetát kezelésben részesítették, s az endometrium változásait méhkaparással nyert anyag gondos szövettani vizsgálatával többször ellenőrizték. Valamennyi esetben teljes remissziót értek el. A tíz férjes nő közül hétnél jött létre terhesség és öt érett, egészséges magzatot (egy ikreket) szült. Két terhesség vetéléssel végződött. Nyolc esetben 30 hónap után recidíva lépett fel, közülük négy beteget megoperáltak, egy esetben petefészekáttétet találtak. A többi négy beteget adjuváns kemoterápiában részesítették. Távoli áttét, tumor okozta hálaleset nem fordult elő.

A japán szerzők felsorolják azokat a kritériumokat, amelyekben megengedhetőnek tartották a fertilitást megőrző kezelést endometriumcarcinoma esetén:

- 40 évesnél fiatalabb,
- nullipara,
- az endometriumcarcinoma grade I differenciáltságú,
- progeszteronreceptor-pozitív,
- a CA 125 érték normális (kevesebb mint 35 U/ml),
- áttét és myometriuminvázio MRI- és TVS-vizsgálattal kizárható,
- a beteg határozott kívánsága a fertilitás megőrzése.

Hangsúlyozzák továbbá, hogy a szövettani vizsgálatot és a receptormeghatározást (immunhisztokémiai módszerrel) két egymástól független szakember végezte.

Ezek a feltételek napjainkban maradéktalanul teljesíthetők.

A közelmúltban számoltunk be egy betegünk kórtörténetéről (10), akinél 30 évvel ezelőtt diagnosztizált G 1 differenciáltságú adenocarcinómát eredményesen kezeltünk gesztágénnel, majd két terhesség következett be szüléssel, érett magzatokkal. Huszonhét évvel később a tumor recidivált és a menopauzában lévő nőnél hasi méheltávolítás történt a függelékekkel együtt. A műtét óta három év telt el, a páciens tünet- és panaszmentes.

Petefészekrák

A rosszindulatú petefészekdaganatok kb. 20%-a menopauza előtt fordul elő. Ezek jelentős hányada borderline tumor, invazív epitheliális tumor vagy malignus csírasejtdaganat.

A borderline tumorok a petefészek-daganatok azon kivételes csoportjához tartoznak, amelyek 70-80%-át FIGO I stádiumban ismerjük fel, és közel 100%-ban gyógyíthatók. Előrehaladott stádiumban is legalább 80%-os az ötéves túlélés. Ezek az eredmények (12) teszik megalapozottá a kon-

zervatív műteti megoldást: az érintett petefészek eltávolítását vagy reszekcióját, visszahagyva a másik függeléket és a méhet.

Az invazív epitheliális rákok nagyon rosszindulatúak. A gondokat az is okozza, hogy a legtöbb tumort előrehaladott (III.) stádiumban diagnosztizáljuk, és a kezdeti folyamatok felismerése igen nehéz, többnyire véletlen „szerencse”. A fertilitás megőrzése napjainkban még csak az IA stádiumban lehet megalapozott törekvés (12).

Malignus csírasejttumorok főleg gyermek- és fiatal felnőttkorban fordulnak elő. Nemcsak a korai, de az előrehaladott (III. stádiumú) daganatok is jól reagálnak adekvát kemoterápiára, ezért csonkító műtétet lehetőleg nem végzünk, illetve a méhet és az egészséges petefészeket, és ha lehet, a másik petefészek ép részét a műtét során visszahagyjuk. Tangir és mtsai (22) 64 pácienset, köztük tíz harmadik stádiumút követtek átlag 122 hónapon át adjuváns kemoterápiás kezelés után. Közülük 38 akart terhességet vállalni, 29 teherbe esett és mindösszesen 41 magzat született. A tíz III. stádiumú közül nyolc viselt ki terhességet. Az eredmények azt követelik, hogy előrehaladott stádiumú csírasejtdaganatok esetén is törekedjünk a fogamzóképeség megtartására.

Petefészek- és petesejtkonzerváló eljárások

A petefészek áthelyezése

A női nemi szervi rákok többségének kezelésében gyakran kell igénybe venni a kismencedei sugárterápiát, ami a petefészek szövetének működőképességét megszünteti, állományát elpusztítja. Ennek elkerülésére már 1958-ban McCall és mtsai ajánlották a petefészek kismencedéből történő áthelyezését. Ez a gyakorlat napjainkban is fontos követelmény. A beavatkozás régen a radikális műtétekkel egy időben történt, az utóbbi évtizedekben laparoszkópia segítségével akkor is, ha méheltávolítás nem végezhető vagy nem szükséges, de sugárterápia indokolt. A műtét neve oophoropexia, adnexopexia. A kisebb részletekben eltérő műtét lényege, hogy a vérellátásától nem megfosztott petefészeket vagy a függeléket minél magasabbra rögzítjük. A sugárkezelés módjától és a dózistól függően a petefészek működése megmarad(hat), és több esetben fogamzást, kiviselt terhességet is közöltek az alapbetegség gyógyulása után (11).

A petefészek védelme

A nőgyógyász operatőr – kivételesen a sebész – gyakran kerül abba a helyzetbe, hogy fiatal nő petefészekének eltávolítását kell mérlegelnie laparotomia során. Amennyiben ennek javallata nyilvánvaló (pl. petefészekrák), azt a beteggel természetesen megbeszéli a műtét előtt. Azt talán még aprólékosabban meg kell tárgyalni, ha az eltávolítás a patológiai elváltozástól függ és ennek szükségessége a has megnyitása után tisztázódik. Különös dilemmát jelent, ha váratlan lelet teszi mérlegelendővé a „kasztrációt”. A betegtájékoztá-

tás követelményei és etikai elvárásai az utóbbi időben kétségtelenül szigorúbbá váltak, és például értékű lehet az Egyesült Királyság nőorvos kollégiumának (RCOG) állásfoglalása: „Oophorectomy at the time of hysterectomy for unexpected disease detected at surgery should not normally be performed without previous informed consent. Generally, it is unwise to proceed with any additional surgical procedures without discussing with the women, even if this means a second operation.”

Preembrió konzerválása

A kemoterápia vagy a kismencedei sugárterápia előtt a fertilitás megőrzésére reális lehetőség a megtermékenyített petesejt, preembrió mélyfagyasztásos tárolása, majd a gyógyulás utáni felhasználása, beültetése. Az így tárolt preembriók túlélési aránya 35–90%, a beültetés eredményessége 8–30%, a terhességi arány pedig több mint 60% (14, 21, 26).

A preembrió-konzerválás módszerének vannak el nem hanyagolható hátrányai, nehézségei. Egyik feltétel, hogy a betegnek legyen férje/partnere, vagy donor spermiumot kell használni. További nehézség, hogy petefészek-stimulálásra van szükség, ami időigényes és hátráltatja a kemoterápia/sugárterápia megkezdését. Az sem közömbös, hogy a vérnek a stimulálással együtt járó magasabb ösztrogénszintje hátrányos lehet, ezért ellenjavallt az ösztrogén-érzékeny tumoros betegnél (pl. emlőrák).

Petesejt-konzerválás

Még mindig kísérleti stádiumban lévő kutatásnak tekinthető, ugyanakkor nagyon ígéretes módszer a petesejtek mélyfagyasztott tárolása, majd megtermékenyítése. Az eljárás partner nélkül megvalósítható, ugyanakkor hátrány az onkológiai betegeknél az időigényes gyógyszeres petefészek-stimuláció. A petesejt mélyfagyasztásának, konzerválásának és felhasználásának nehézségeit mutatja az a tény, hogy az így konzervált petesejt megtermékenyítéséből származott első magzat 1986-ban született (3), és nagyon kevés a további sikeres beavatkozások száma, noha az utóbbi években a fertilizációs és a kiviselt terhességek közül megismert eredmények egyre kedvezőbbek. Magyarországon is megszületett az első magzat a petesejt mélyfagyasztását követő megtermékenyítés után (9). Az érett petesejt a mérete és nagy víztartalma következtében erősen sérülékeny. Különleges konzerváló oldatokat, módszereket és fagyasztási eljárásokat dolgoztak ki a felhasználási eredmények javítása érdekében. Sokáig a Chen által ajánlott lassú fagyasztás – gyors felolvasztás módszerét követték, újabban krioprotektív oldatok módosításával, továbbá az intracitoplazmatikus spermiuminjekcióval (ICSI), majd a jégképződés megakadályozását szolgáló ún. vitrifikációval (erősen koncentrált krioprotektív oldat és -150°C -ra hűtés) (24) kedvezőbb eredményeket sikerült elérni. Sonmezer és Oktay (21) közlése

szerint a mélyfagyasztott petesejtek túlélési aránya a korábbi módszerrel 47%, ezek fertilizációja 52%, és a felolvasztott petesejtekkel a terhességi ráta csupán 1,52%. Vitrifikációt követően a túlélés több mint 60%, a fertilizációs arány 48,5%, a terhességi ráta pedig 1,7%. A módszert még ma is kísérleti stádiumban lévőnek tekintjük, és számos részletének további kutatása az eredmények javítása érdekében folyamatban van.

Petefészekrész konzerválása

Jól ismert, hogy az agresszív kemoterápia, a citotoxikus kezelés, különösen az alkiláló vegyületek (buszulfán, karboplatin, chlorambucil, ciszplatín, ciklofoszfamid, dikarbazin, ifoszfamid, thiotepa) olyan mértékben károsítják a petefészeket, hogy funkciójuk nem tér vissza (18). Ezekben az esetekben a petefész(k)ek, illetve -részek konzerválása, majd gyógyulás utáni visszaültetése lehet megoldás.

Kétféle módszer alkalmazása terjedt el a legutóbbi időkben. Az egyik a teljes (egyik) petefészek mélyfagyasztásos tárolása, a másik a petefészekből kimetszett rész konzerválása. Mindkét módszernél bizonyos kockázattal is kell számolni, mégpedig a szövettel konzervált és majdan visszajuttatott tumorsejtek lehetőségével elsősorban a vérképzőszervek daganatainál, de egyéb tumorok esetében is.

A két módszer közül kevésbé előnyös a teljes petefészek konzerválása állatkísérletek tanúsága szerint. A szövet túlélését csak az teszi lehetővé, ha az eltávolítást követően azonnal perfúzió történik krioprotektív oldattal.

A petefészek kérgi része tartalmazza a primordiális tüszők többségét, ezért elegendő egy kicsiny, néhány mm vékonyságú kortikális rész eltávolítása laparoszóka vagy laparotomia útján. A vékony szeletek azért előnyösek, mert azokat biztosan átjárja a krioprotektív anyag. A konzervált petefészekcsík később transzplantálható, a folliculusok in vitro „tenyészhetőek”, vagy csupasz egerekbe átültethetők. Állatkísérletekben az autotranszplantációt tartják a legeredményesebbnek (19).

A túlélő petefészek, vagy petefészekrész visszaültetése történhet a kismencedébe vagy a szervezet más helyére, pl. az alkar, vagy a hasfal bőre alá. Ez utóbbiak előnye, hogy könnyebb ellenőrizni a petefészek működését, az esetleges stimulálás hatását, megfelelő esetben petesejtleszívást IVF céljára. Részeredményekről olvashatunk az irodalomban, de terhesség még nem jött létre (15). Kisebb dózisú kemoterápia után a petefészek funkciójának károsodása reverzibilis lehet.

GnRH-agonista kezelés

Az az állatkísérleti felismerés, hogy a gonadotropin releasing hormon agonista (GnRHa) gyógyszerek védelmet nyújtanak a kemoterápia gonádokat károsító hatásával szemben (2), állapot szolgáltatót humán kipróbálásra is (3, 17). Vannak

biztató eredmények, de randomizált tanulmányok még nem bizonyították az alkalmazásának sikerét.

Következtetések

Az orvostudomány rohamos ütemű fejlődésével nemcsak a diagnosztikus módszereknek és a terápiás eljárásoknak kell lépést tartani, hanem figyelembe kell venni a gyógyulási eredményeken kívül az egyéb, hasonlóan fontos körülményeket, pl. a nőgyógyászatban a csonkító beavatkozások lehetséges elkerülését, a fertilitás megőrzését.

Irodalom

- Chiracuta I. Colpohisterectomia largita subfundica. In: Chirurgia ginecologica. Ed: Sirbu P. Editura Medicala, Bucuresti, 1981, pp. 717-722
- Ataya K, Moghissi K. Chemotherapy-induced premature ovarian failure: mechanism and prevention. Steroids 54:607-626, 1989
- Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Hum Reprod 11:1620-1626, 1996
- Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. Lancet 1:884-886, 1986
- Crisman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol 57:699-704, 1981
- Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. Cancer 88:1877-1882, 2000
- Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. Obstet Gynecol 102:718-725, 2003
- Kimmig R, Strowitzky T, Müller-Hocker J, et al. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. Gynecol Oncol 58:255-257, 1995
- Koncz J. Egészséges csecsemő fagyaszttva tárolt petesejt mesterséges megtermékenyítése után. Sajtóközlés, 2005. augusztus
- Lampé L. Magyar Nőorvosok Lapja (közlés alatt)
- Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, et al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. Hum Reprod 13:660-663, 1998
- Morice P, Camatte S, Wicart-Poquet F, et al. Result of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumors. Hum Reprod 9:185-192, 2003
- Niwa K, Tagami K, Lian Z, et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. Br J Obstet Gynaecol 112:317-320, 2005
- Oktay K, Buyuk E, Davis O, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. Hum Reprod 18:90-95, 2003
- Oktay K, Buyuk E, Veeck L, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 363:837-840, 2004
- Plante M, Renaud MC, Francois H, et al. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery: an updated series of 72 cases and review of the literature. Gynecol Oncol 94:614-623, 2004
- Recchia F, Sica G, De Filippi S, et al. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: phase II pilot study. Anticancer Drugs 13:417-424, 2002
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents. NIH Publications 99:1-15, 1999
- Salle B, Demirci B, Franck M, et al. Normal pregnancies and live births after autograft of frozen-thawed hemiovaries into ewes. Fertil Steril 77:403-408, 2002
- Smith JR, Boyle DCM, Corless DJ, et al. Abdominal trachelectomy. A new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. Br J Obstet Gynecol 104:1196-1200, 1997
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update 10:251-266, 2004
- Tangir J, Zelterman D, Ma W, et al. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol 101:251-257, 2003
- Thornton JG, Brown LA, Wells M, Scott JS. Primary treatment of endometrial cancer with progestagen alone. Lancet 2:207-208, 1985
- Trounson A. Freezing human eggs and embryos. Fertil Steril 46:1-12, 1986
- Ungár L, Pálfalvi L, Hogg R, et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. Br J Obstet Gynecol 112:366-369, 2005
- Wang DK, Yap YY, Matthews CD. Frozen-thawed embryo transfer: influence of clinical factors on implantation rate and risk of multiple conception. Hum Reprod 16:2316-2319, 2001