

# PERSPECTIVAS DE FERTILIDAD EN LA PACIENTE CON CÁNCER GENTOMAMARIO. PROPUESTA DE UNA CLASIFICACIÓN DEL COMPROMISO DE LA FERTILIDAD POR TERAPÉUTICAS ONCOLÓGICAS

## RESUMEN

*El impacto negativo inevitable que proporciona el tratamiento oncológico sobre la fertilidad en mujeres jóvenes, nos obliga a conocer en detalle las técnicas para preservar su función reproductora. Este impacto se da tanto en la esfera psíquica como física y social. En este trabajo abordamos el compromiso anatomofisiológico y proponemos una clasificación del compromiso de la fertilidad por terapéuticas oncológicas.*

*Palabras clave: Oncología, tratamiento oncológico, fertilidad.*

## ABSTRACT

*The inevitable negative psychological, physical and social impact of oncological treatment on young women's fertility obliges us to know in detail the reproductive function preserving techniques. In this paper we approach both the anatomical and physiological compromises and propose a classification of fertility involvement by oncological therapies.*

*Key words: Oncology, oncological treatment, fertility.*

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico oncológico en la paciente en edad reproductiva es cada día más frecuente en la práctica médica<sup>(40)</sup>. Las muertes por cáncer, en los países desarrollados, han disminuido en los últimos decenios, a pesar del incremento de la incidencia del cáncer, aún en la infancia<sup>(35)</sup>.

En la década de los 90, 2 de cada 250 personas sobrevivían a un cáncer tratado durante la infancia, por lo que resulta prioritario ofrecer tratamientos que curen la enfermedad y preserven la fertilidad<sup>(3)</sup>.

A medida que los tratamientos con quimioterapia y radioterapia mejoran las expectativas de una vida futura normal en las mujeres jóvenes con cáncer, aparecen los trastornos de fertilidad secundarios a éstos, por lo que es razonable que las pacientes sean informadas sobre las opciones de preservación de su función gonadal y futuro reproductivo antes de realizar el tratamiento oncológico.

Desde la década de los 90, la mortalidad por cáncer está bajando, en tanto que 30% de los carcinomas

Nicasio Cúneo<sup>1</sup>, Flavia Denaday<sup>2</sup>

*Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(3):163-69*

*Fecha de recepción: 29 de julio de 2006.*

*Fecha de aceptación: el 10 de agosto de 2006.*

1. Jefe de Servicio de Ginecología del Hospital Madame Curie de Buenos Aires. Docente adscripto de la Universidad de Buenos Aires. Director del Curso Anual de Oncología Génito-urineria. Hospital Curie.
2. Médica ginecóloga asesora de fertilidad del Servicio de Ginecología Hospital Curie de Buenos Aires.

de mama se presenta en mujeres premenopáusicas. Esta enfermedad se encuentra entre las patologías con mayor expectativa de vida con relación a todas las patologías malignas, presentando junto con el cáncer de endometrio una sobrevida a 5 años de más de 75%<sup>(2)</sup>.

El cáncer de mama, de cuello uterino y de endometrio son los que más se benefician con las medidas de detección temprana, logrando estadios más iniciales en su diagnóstico y, por ende, mejor sobrevida<sup>(35)</sup>.

Es así cómo el ginecólogo se encuentra en la actualidad con patologías oncológicas de prolongada sobrevida, y en la mayoría de los casos en la edad fértil de la mujer.

Por lo expuesto, pensar en el tratamiento del cáncer teniendo como objetivo solo la sobrevivencia no es el único de los beneficios que se puede otorgar a la paciente joven. Este paradigma se ve sustentado, entre otros, por el desarrollo de las nuevas técnicas para el manejo de la fertilidad.

Las técnicas de fecundación *in vitro* y transferencia de embriones representan un gran avance en las últimas décadas experimentado por la medicina reproductiva<sup>(3)</sup>. En sus comienzos, fueron utilizadas casi exclusivamente para el tratamiento de la esterilidad femenina de causa tubárica; pero, hoy en día se las emplea para el tratamiento de múltiples causas de esterilidad e infertilidad, tanto de origen femenino como masculino.

El campo de la reproducción asistida continúa desarrollando avances importantes y mejorías en la tecnología reproductora, y ello permite a nuestras pacientes criopreservar ovocitos, embriones y tejido ovárico para su posterior utilización<sup>(4, 29)</sup>.

En esta presentación revisamos la literatura acerca del tema de fertilidad en relación a mujeres con cáncer genitomamario y proponemos un ordenamiento de los diferentes esquemas terapéuticos relacionados con su repercusión en la fertilidad y una clasificación para tal fin.

Consideramos que esta forma de clasificar los tratamientos oncológicos puede ser un aporte a las especialidades relacionadas con la oncología, para informar y ofrecer todos los avances en reproducción humana a la paciente oncológica en edad fértil.

## ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

### CLASIFICACIÓN

Proponemos clasificarlas en:

#### Definitivas

Son aquellas donde la fertilidad se pierde totalmente.

- a. Cirugía ablativa total (Piver II-III)
- b. Por tratamiento médico químico y/o radiante: menopausia.

#### Parciales

Se pierde parcialmente el aparato reproductor anatómico o funcionalmente, pero es factible preservar la fertilidad.

- a. por cirugía: traquelectomías radicales, conos, conservación de ovario restante en cáncer inicial.
- b. por tratamiento médico químico (de ser posible, evitar tratamientos médicos que más dañen las ovogonias, ejemplo, CMF, ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo) y / o radiante (radiaciones focalizadas, ELIOT, braquiterapia sin radiación externa). Podemos incluir en este grupo el trasplante ovárico, extrayendo material de la gónada previo a la irradiación y criopreservándolo para su futura utilización.

#### Transitorias funcionales

Los trastornos de fertilidad duran mientras se instituye la terapéutica: poliquimioterapia con CMF, FAC, entre otros, que alteran el funcionamiento ovárico durante su aplicación y revierten por completo después del tratamiento.

En base a esta clasificación propuesta por nosotros, el esfuerzo debe llevar a las pacientes jóvenes con deseo de concepción a propuestas de cirugías o tratamientos médicos que preserven la misma.

### FERTILIDAD PRESERVADA EN MUJERES

#### Opciones terapéuticas de acuerdo al estadio de la enfermedad

Los carcinomas de cuello uterino estadio 0, la 1, la2 y Ib1 pueden ser pasibles de cirugías radicales con conservación de la función de procreación.

En tal orientación, tal vez la conización cervical sea la operación pionera, dado que, hasta la década del 70, el tratamiento del cáncer *in situ* de cérvix era la histerectomía total.

Los carcinomas de endometrio estadio 0 pueden ser pasibles de tratamiento conservador con altas dosis de progestágenos<sup>(9)</sup> o técnicas ablativas, como láser, criocirugía y leep<sup>(13)</sup>.

En los trofoblastomas, aún en estadios avanzados, se puede preservar los órganos reproductores sometiéndose solo a tratamientos de poliquimioterapia, en la mayoría de los casos.

Los carcinomas vulvares no alteran la función reproductiva, siempre que no se emplee terapia radiante.

#### Formas de poner la gónada alejada del impacto del tratamiento oncológico (inhibidores LHRH)

Esta propuesta consiste en llevar la gónada a un hipogonadismo, de forma tal que esté en reposo al momento de aplicar la quimioterapia. Sus resultados han sido aleatorios y solo se plantea usarlo en tratamiento citostático y no en

el radiante, salvo que estos sean combinados, generando mayor daño.<sup>(31)</sup> La dosis aconsejada de acetato de leuprolida depot inyectable es de 3,75 mg mensual y, en caso de persistencia de sangrados, puede duplicarse la dosis.

### Transposición ovárica

Se trata de una técnica propuesta por Farber, que consiste en esquelitizar el pedículo infundibulopélvico, rotándolo para fijarlo en las goteras parietocólicas, por fuera de los campos de una posible irradiación<sup>(31)</sup>. La idea es que la paciente pierde su útero pero conserva sus ovarios y sus ciclos ovulatorios, lo que no siempre ocurre, y de esta manera no ingresa en menopausia. Ante el deseo de paridad, efectuar la aspiración folicular para realizar una fertilización *in vitro* y anidar el embrión en una madre subrogada. Se trata de una situación hipotética y no exenta de dificultades de todo tipo<sup>(36, 39)</sup>.

### Elección de drogas, dosis y duración de regímenes para obtener impacto bajo en la fertilidad.

Se trata de un tema poco estudiado y poco tenido en cuenta por el oncólogo al momento de la elección terapéutica.

Una mujer de 40 años que recibe doxorubicina-ciclofosfamida por 4 ciclos tiene un riesgo de 10% a 15% de ingresar en amenorrea, comparado con la que recibe fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida por 6 ciclos, situación en la que el riesgo aumenta a 20 o 60%<sup>(30)</sup>. A su vez, el tratamiento de adriamicina –ciclofosfamida x 4 ciclos tiene efecto equivalente a endocrinoterapia, que sería menos

agresiva para la fertilidad y eficaz si el tumor es hormonosensible.

Otro tema que recién comienza a estudiarse, es la elección de la mejor manera de estimular la gónada para la criopreservación antes de iniciar tratamiento oncológico. Debe recordarse que no es lo mismo, en términos de efecto terapéutico, usar tamoxifeno simultáneo que sucesivo a la quimioterapia, donde mejoran los resultados<sup>(27)</sup>.

El fluorouracilo es considerado una droga de bajo impacto sobre la fertilidad, a diferencia de la ciclofosfamida.

El riesgo con taxanos y densidad de dosis no está evaluado.

### Radiación con protección de gónadas

Se está trabajando en drogas que puedan reducir los efectos tóxicos, tanto agudos como crónicos de la radiación. En este sentido, se investiga especialmente la amifosfatina y sus metabolitos, por su poder antioxidante sobre las mitocondrias. Otra droga en estudio es la epoyetina alfa<sup>(32, 33, 34)</sup>.

### Formas de prevenir las alteraciones de la fertilidad en pacientes oncológicas. Drogas que estimulen el reclutamiento folicular y sean oncológicas. Clomifeno –LHRH

Este es un tema de controversias, que hace más a la prevención de futuros problemas oncológicos y/o de fertilidad. Mucho se escribió de drogas tipo agonistas o estimulantes del desarrollo folicular, como el clomifeno, que pudiesen ser oncogénicos. Hoy, la literatura niega esta predisposición. No obstante, no está cerrado el debate. Además, hace pensar que otras drogas

o esquemas puedan tener la cualidad de afectar el futuro de las pacientes que se someten a tratamientos de reproducción asistida.

Hoy preferimos el uso del tamoxifeno para estimular el desarrollo folicular, en los tratamientos de complejidad baja (inseminación intrauterina o ciclo inducido con relaciones sexuales programadas).

### Técnicas de preservación de la fertilidad mediante cirugías radicales en menos.

#### Conización , traquelectomías , ablación parcial de gónadas.

Conización cervical: es utilizada en mujeres jóvenes con deseo de paridad y lesiones muy iniciales de cáncer invasor, Estadio Ia1.

Traquelectomía radical: es una técnica desarrollada por primera vez por Daniel D' Argent, en 1994, que consiste en realizar un tipo de Wertheim o Shauta, de acuerdo a si se realiza por vía abdominal o vaginal, pero con conservación del cuerpo uterino. Se requiere de un carcinoma invasor de cérvix de no más de 2 cm sin invasión linfovascular. En el caso de los que optan por vía vaginal, el vaciamiento pelviano lo realizan mediante laparoscopia o por incisiones abdominales separadas que llegan a los linfáticos por vía extraperitoneal. En el caso de la vía abdominal, se emplea diversas técnicas. La de cortar las arterias uterinas y luego reanastomosarlas con microcirugía o simplemente dejándolas amputadas. En este caso, se conserva los ligamentos infundibulopélvicos como aporte circulatorio del útero.<sup>(5)</sup>

Uno de nosotros (NC) ha desarrollado una técnica por vía abdomi-

nal<sup>(6)</sup>, que diseca en todo su recorrido las arterias uterinas, dejando indemne la circulación del cuerpo uterino, lo que nos parece más fisiológico. Debe recordarse los estudios de circulación uterina desarrollados para aplicar embolización vascular en casos de miomatosis. En estos, se ha demostrado anomalías, donde puede faltar el aporte de los infundibulopélvicos, quedando el útero con aporte insuficiente. Esta técnica fue presentada en el Congreso de Tracto Genital inferior, en 2003, y ganó el premio Curie de Buenos Aires, en 2004.

En una revisión de 72 mujeres sometidas a traquelectomía vaginal con linfadenectomía pelviana por laparoscopia, se observó que 43% logró embarazo<sup>(7)</sup>. Hubo 50 embarazos (43%); 78% llegó al tercer trimestre, 8% tuvo prematuros de menos de 32 semanas y 14% tuvo partos que llegaron a las 34 a 36 semanas; 78% (28 mujeres) tuvo gestaciones de 37 semanas y por cesárea electiva; todos los niños fueron normales. Los porcentajes de abortos y prematuros fueron similares a los de la población general<sup>(7)</sup>, al igual que las recurrencias de la enfermedad.<sup>(37)</sup>

#### **Ablación ovárica con conservación del ovario restante**

Es factible esta conducta, siempre y cuando la paciente haya sido adecuadamente estadificada, constatando que presenta un estadio IA de ovario, tumores *border-line* o sarcomas uterinos de grado bajo<sup>(8)</sup>. Esta es una opción de tratamiento con más riesgo de recurrencias, aunque en caso de ocurrir ha sido factible una nueva cirugía radical<sup>(38)</sup>.

#### **Importancia de la edad en el compromiso iatrogénico de la fertilidad como consecuencia de los tratamientos oncológicos**

La terapia radioactiva, por su parte, con una carga mayor a 2 000 cGy, conduce también al fallo ovárico prematuro en pacientes jóvenes. Dosis entre 250 a 500 rads tienen un riesgo de 60% de producir falla ovárica prematura entre los 15 y los 40 años de edad.

Los factores asociados con un peor pronóstico, tanto en el caso de quimioterapia como en la radioterapia, son la edad avanzada, las altas dosis y la combinación de ambos.

Las opciones de fertilidad, son limitadas en las mujeres con falla ovárica. Por lo que las pacientes deben ser informadas acerca de las ventajas de criopreservar ovocitos, embriones y/o tejido ovárico previo al tratamiento oncológico.

La preservación de embriones es posible para aquellas mujeres con pareja o aquellas que decidan utilizar espermia donado, pero no es una alternativa viable para las niñas ni para mujeres solteras y, además, está sujeta a una serie de normas éticas y legales respecto a la propiedad futura de los embriones.

Muchas veces, en la urgencia de instaurar un tratamiento para el cáncer, no se da el tiempo suficiente para realizar una estimulación ovárica y su respectiva captación ovocitaria, necesaria para la criopreservación de ovocitos y/o para la formación y posterior congelamiento de embriones. Si bien una paciente que va a ser sometida a un tratamiento oncológico desarrolla en la mayoría de los casos un hipogonadismo hiper-

gonadotrópico definitivo o transitorio, se le puede realizar estimulación ovárica con terapia gonadotrópica durante un ciclo, para la captación ovocitaria. Es sabido que, la gestación no agrava la estadificación tumoral y no lo acelera el crecimiento del tumor. Sin embargo, cuando el cáncer ginecológico es hormonodependiente, se debería evaluar el caso en particular. Así, el momento de la transferencia embrionaria para lograr el embarazo, de acuerdo al alta oncológica.<sup>(3)</sup>

La tasa baja de supervivencia de congelamiento-descongelamiento de ovocitos convierte a la estimulación ovocitaria en una condición inevitable para la posterior captación de la mayor parte de ellos, tal como sea posible. La escasa vida ovocitaria luego del descongelamiento (20 a 80%), la tasa baja de fertilización (30 a 50%) y la disminución de su división (32 a 100%) eran los responsables de la mayoría de los fracasos. Sin embargo, gracias a las modificaciones de la tecnología, los nuevos crioprotectores, las técnicas de congelamiento más rápidas -como la vitrificación y la eliminación de las células del cúmulus previo al congelamiento- han aumentado las tasas de éxito<sup>(10-12)</sup>. Las cifras reflejan aproximadamente el 60% de supervivencia, según los diferentes protocolos, y entre 1 y 5% de los ovocitos congelados da descendencia. Se registró un total de 100 nacidos vivos provenientes de ovocitos congelados hasta diciembre de 2004 y es una buena alternativa en las niñas, quienes no pueden congelar embriones. Estas cifras ascienden considerablemente con la

transferencia de embriones que fueron criopreservados, que permite la obtención de tasas de gestación comparables a las obtenidas con las realizadas en fresco, pero que desafortunadamente aún no están legisladas en nuestro país, para los casos en que uno o ambos progenitores mueren o se separan.<sup>(14)</sup>

### TRASPLANTE OVÁRICO

La preservación de tejido ovárico proporciona hoy una esperanza reproductora a muchas pacientes que se enfrentan a la quimioterapia, y con ello asumen el riesgo esterilizante que esta debe producir.<sup>(15, 16)</sup>

En 1999, un grupo inglés realizó el primer trasplante ovárico en una mujer con menopausia temprana. En 2002, un grupo chino trasplantó un ovario de una mujer a otra.

La criopreservación de tejido cortical ovárico y posterior restauración de la función ovárica y de la fertilidad fue comunicado por Gosden en una oveja.<sup>(17-19)</sup> Se congelaba y luego descongelaba tiras de cortical ovárica, que fueron autotrasplantadas en el pedículo ovárico de la oveja.<sup>(20)</sup> La ovulación se restaura a los cuatro meses, estando luego en condiciones de gestación y de obtener un producto sano.

Se destaca que el número de folículos primordiales disminuye con el congelamiento y descongelamiento, pero en especial durante la revascularización. Además, los tejidos de aloinjerto ovárico tienen una duración limitada, porque se desconoce el número mínimo de ovocitos primordiales necesarios para que se pueda restaurar el ciclo. En el caso de la oveja, el trasplante tenía 20 000, y en mujeres

a las que se les realizó el proceso de criopreservación, había entre 0 y 10 835<sup>(20)</sup>.

Este método puede ser promisorio en mujeres jóvenes enfermas de cáncer y que deseen preservar su fertilidad, aunque existen muchos problemas sin resolver aún. Por ejemplo, no se conoce con certeza quién quedará con una esterilidad definitiva, luego del tratamiento. Existen pacientes oncológicas con mal estado general como para ser sometidas a una laparoscopia para obtener tejido ovárico, en cuyo caso debería evaluarse la sobrevivencia de la paciente para preservar la fertilidad.

Se desconoce el riesgo de implantar células malignas luego del tratamiento exitoso, además de no conocer aún el impacto sobre los tejidos aledaños, así como en las futuras progenies.<sup>(22)</sup>

La obtención de tejido ovárico puede realizarse fácilmente mediante laparoscopia. La gran reserva de folículos existente en el ovario optimiza la criopreservación<sup>(23)</sup>, ofrece el máximo de posibilidades para que una mujer preserve su fertilidad. La maduración folicular se puede lograr en una etapa más tardía, ya sea *in vivo*, mediante el trasplante a un hospedador (aloinjerto), ya sea utilizando técnicas de maduración *in vitro* de ovocitos. Se ha realizado autoinjertos, logrando estimular la foliculogénesis en ovarios humanos trasplantados tras la criopreservación<sup>(24)</sup>, desencadenando la ovulación y confirmando la adecuada supervivencia del tejido trasplantado en otro ciclo de estimulación con éxito sobre el ovario 6 meses después.

La maduración folicular y la recuperación de ovocitos han sido realizadas con tejidos ováricos trasplantados en forma heteróloga. Quedó demostrado que, trasplantando tejido ovárico fresco en el antebrazo, se consigue el desarrollo folicular y valores periféricos de estradiol, con la ventaja de recuperar no solo la fertilidad, sino también la función gonadal. Aún no está dilucidado cuál es el momento óptimo para realizar el trasplante.

### DISCUSIÓN

Si bien el congelamiento de embriones permite tasas de embarazos comparables a los procedimientos en fresco, el tema está expuesto continuamente a consideraciones éticas, legales y religiosas. Por lo tanto, la posibilidad de criopreservar ovocitos humanos no fecundados elimina en gran medida los problemas anteriores, además de contribuir significativamente al tratamiento de la esterilidad, permitiendo una mayor flexibilidad en las técnicas de reproducción asistida. Otro problema al que se enfrentan a diario los centros de reproducción es el cada vez mayor número de embriones que permanecen en los bancos, sin que medie reclamo alguno por parte de sus progenitores, llegando en muchos casos a prolongarse por tiempo indefinido.

En pacientes oncológicas, existen otras alternativas tras producirse el fallo ovárico: la fertilización *in vitro* utilizando ovocitos donados, proporcionando otra alternativa para conseguir el embarazo en estas mujeres.

La técnica de preservar el tejido ovárico para su uso futuro debe ser

considerado en estas pacientes como una alternativa. Idealmente, el trasplante homólogo evitaría el rechazo del órgano, pospondría el inicio de la menopausia y, además, preservaría la fertilidad, logrando evitar algunos de los problemas éticos relacionados con la donación de gametos.

Pero, también, aparecen nuevos problemas éticos, como lo es el consentimiento informado, cuando el procedimiento debe realizarse en menores de edad, o incluso niñas sin capacidad de comprender lo que significan las medidas a tomar. Estas situaciones deben ser tratadas por el comité de ética de la institución del equipo tratante.<sup>(25, 26)</sup>

Quedan como interrogantes qué tipo de cáncer y en qué condiciones debe realizarse estímulos hormonales.

La clasificación propuesta por nosotros es útil para entender el manejo de fertilidad en las pacientes con cáncer, buscando un instrumento que ayude al terapeuta a plantear al paciente y su entorno un tratamiento conservador, preservando el criterio oncológico; a la vez, intenta clarificar la necesidad de búsquedas de nuevos esquemas y paradigmas.

En la literatura consultada, quedan pendientes mejores evaluaciones sobre qué tipos de tratamientos médicos agravan o preservan la fertilidad.<sup>(27)</sup>

Es de destacar que, la literatura de preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas no cuenta con trabajos del nivel I de evidencia y por ende grados bajos de evidencia al momento de proponer técnicas de preservación. Este es un déficit que debe ser corregido

a través de nuevas investigaciones con estudios clínicos controlados aleatorizados.

Entre las conclusiones, decimos lo siguiente

1. Las especialidades relacionadas con la oncología deben estar informadas de las alternativas disponibles en el presente para preservar la fertilidad de las pacientes.
2. Estas especialidades podrán ofrecer las opciones de preservación de fertilidad a las pacientes que tengan riesgo de perder su fertilidad por causa de tratamientos oncológicos.
3. Hay que priorizar el concepto de que, el derecho a la reproducción forma parte no solo de los derechos humanos, sino también del derecho a una mejor calidad de vida ofrecida por las diversas modalidades terapéuticas.
4. Todas las especialidades intervinientes que traten mujeres en edad fértil deben tener en su equipo interdisciplinario la disponibilidad de un especialista en fertilidad.
5. Los problemas éticos que genera la opción de preservar la fertilidad en mujeres jóvenes exigen un adecuado entrenamiento en saber ofrecer estas modalidades terapéuticas, con sus ventajas y desventajas, antes de solicitar la firma de un consentimiento informado.
6. Los médicos tratantes de las disciplinas que manejen estas situaciones de fertilidad y cáncer deben acostumbrarse al manejo de las mismas, así como generar investigaciones en estos temas, en el marco del de

los comités de bioética y de investigaciones de las instituciones a donde pertenezcan.

7. Debe estimularse el desarrollo de nuevas drogas y estrategias para el tratamiento del cáncer con baja o nula implicancia de la fertilidad de la paciente oncológica.
8. El apoyo psicológico a estas pacientes y su entorno debe ser sistemático y mejorarse las formas de manejarse ante este problema.
9. La propuesta de clasificación presentada puede ser un aporte para el manejo de las especialidades en este terreno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fertility sparing treatment: early stage uterine cervical cancer abstract # 5130. ASCO, 2004.
2. Ries LAG, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist*. 2003;8:541-552.
3. Remohí J, Pellicer A, Simon C, Navarro J. *Reproducción Humana*. 2002/ 2ª Ed. España.
4. Schroder CP, Timmer-Bosscha H, Wijchman JG, de Leij LF, Holler Heineman MJ, de Vries EG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Storage of ovarian and prepubertal testicular tissue: report of a working party. *Hum Reprod*. 2004;19(5):1069-1075.
5. Ungar L, Pálfalvi L, Hogg R, Siklósi P, Boyle DCM, Priore G, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG*. 2005;112:366-369.
6. Cúneo N y col. Traquelectomía radical por vía abdominal con preservación de las arterias uterinas. Libro de resúmenes. Poster presentado en SOGBA, 2003.
7. Plante M, Renaud MC, Haskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncology*. 2005;98:3-10.
8. Li AJ, Giuntoli RL, Drake R, Byun SY, Rojas F, Barbuto D, Klipfel N, Edmonds P, Miller DS, Kalan BY. Ovarian preservation in stage I low grade endometrial sarcomas. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1304-1308.

9. Yang UC, Wu CC, Chen CP, Chang CL, Wang KL. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncology*. 2005;99:287-293.
10. Fertility Preservation in people treated for cancer ASCO. Clinical practice guideline. version 5/2/06 <http://www.asco.org/guidelines/fertility>
11. Oktay K, Buyuk E, Veeck I, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;363:837-840.
12. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod*. 1996;11:1668-1673.
13. Mazzoni I, Corrado G, Morricone D, Scambia G. Reproductive preservation for treatment of stage IA endometrial cancer in a young woman: hysteroscopic resection. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:974-978.
14. Multidisciplinary working group convened by the BFS. A strategy for fertility services for survivors of childhood cancer. *Hum Fertil*. 2003;6:A1-40.
15. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril*. 2004;8:243-257.
16. Schubert B, Canis M, Darcha C, Artonne C, Pouly JL, Déchelotte P, Boucher D, Grizard G. Human ovarian tissue from cortex surrounding benign cysts: a model to study ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod*. 2005;20:1786-1792.
17. Donnez J, Dolmans MM, Martinez B, Demylle D, van Langendonk A. The role of cryopreservation for women prior to treatment of malignancy. *Curr Op Obstet Gynecol*. 2005;17:333-338.
18. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364:1405-1410.
19. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196°C. *Hum Reprod*. 1994;9:597-603.
20. Baird DT, Webb R, Campbell BK, et al. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196°C. *Endocrinology*. 1999;140:462-471.
21. Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Aburustum N, Castiel M, Barakat R. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncology*. 2005;97:90-95.
22. Radford J. Autotransplantation of ovarian tissue and the risk of disease transmission. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 Suppl 1:s48-9.
23. Oktay K, Buyuk E, Zaninovic LN, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;363:837-840.
24. Bertolino MV, Anderson RA, Wallace WH, Baird DT. Follicle density in cryopreserved ovarian biopsies collected from young women prior to treatment for cancer. *Proceedings of the XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Santiago, Chile, 2003: 83 (abstr ThP31)*.
25. The Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patient. *Fertil Steril*. 2005;83:1622-1628.
26. Grundy R, Larcher V, Gosden RG, et al. Personal practice: fertility preservation for children treated for cancer (2): ethics of consent for gamete storage and experimentation. *Arch Dis Child*. 2001;84:360-362.
27. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;363:837-840.
28. Lee DM, Yeoman R, Battaglia D, et al. Live birth after ovarian tissue transfer. *Nature*. 2004;428:137-138.
29. Wallace WH, Anderson R, Baird D. Preservation of fertility in young women treated for cancer. <http://www.annieappleseedproject.org/index.html>
30. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, et al. Oocyte cryopreservation in oncological patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 (suppl):S14-16.
31. Partridge AH, Winer EP. Editorial. Fertility after breast cancer: questions abound. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4259-4261.
32. Falcone T. Preservation of fertility in the cancer patient. *Medscape General Medicine*. 2005;7(1):65.
33. Schneider U, Lomax A, Lombriser N. The effects of low and very low doses of ionizing radiation on human health. *International symposium. International congress series* 1203. *Radiation research*. 2000;154(4):382-388.
34. Grdina DJ, Murley JS, Kataoka Y. Radioprotectants: current status and new directions. *Oncology*. 2002;63 (Suppl. 2):2-10.
35. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. *Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC-CancerBase 5, version 2.0*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2004.
36. "Click to search for citations by this author." Duska LR, "Click to search for citations by this author." Toth TL, "Click to search for citations by this author." Goodman A. Fertility options for patients with stages IA2 and IB cervical cancer: presentation of two cases and discussion of technical and ethical issues. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):656-658.
37. Shepherd JH, Mould T, Oram D. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG*. 2001;108(8):882.
38. Rao GG, Skinner EN, Gehrig PA, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Fertility-sparing surgery for low malignant potential tumors. *Gynecol Oncology*. 2005;98:263-266.
39. Zinger M, Liu JH, Hussein Zadeh N, Thomas MA. Successful surrogate pregnancy after ovarian transposition, pelvic irradiation and hysterectomy. *J Reprod Med*. 2004;49(7):573-574.
40. Hamish W, Wallace B, Anderson RA, Irvine DS. Fertility for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6:209-218.