

توصیه های کاربردی جهت حفظ باروری براساس شبکه FertiPROTEKT : اندیکاسیون های حفظ باروری (قسمت اول)

دکتر صدیقه حسینی^۱

چکیده

هدف: اغلب گایدلاین های حفظ باروری براساس شواهد علمی می باشد ولی اغلب کمتر کاربردی هستند. بنابراین توصیه های کاربردی این دستورات در کار روزانه لازم است.

روش ها: در این مطالعه بررسی متون براساس تجربیات بالینی و علمی بنا شده است که فوکوس آن بر بیماری های شایع و سرطان های ژنیکولوژی بوده است. در این مقاله مواردی مانند پروگنوز بیماری، درمان سرطان ها و ریسک فاکتورهای تداخل بر باروری بررسی شده و قسمت دوم بر تکنیک های حفظ باروری فوکوس کرده است.

نتایج: در بیماران با سرطان پستان، فریز تخمک و بافت تخمدان به خصوص در مراحل پایین بیماری و سن کمتر از ۳۵ سال توصیه می شود. در لنفوم هاچکین اندیکاسیون می تواند براساس نوع رژیم درمانی باشد (توکسیسیتی کم یا توکسیسیتی زیاد). در تومورهای تخمدان بوردرلاین روشهای جراحی حفظ باروری توصیه می شود هرچند تحریک تخمدان را می توان در نظر داشت. در کانسر سرویکس، کانسر اندومتر، بیماری های روماتیسمی و سایر بیماری های بدخیم مانند سارکوم یوئینگ، کارسینوم کولورکتال، لنفوم غیر هوچکین، لوکمیا سایر فاکتورها مثل مرحله بیماری و شرایط جسمی هم باید در نظر گرفته شود.

نتایج: تصمیم برای انجام حفظ باروری یا انجام ندادن آن براساس پروگنوز بیماری، ریسک اختلال در باروری، و فاکتورهای فردی فرد مثلاً فرزندآوری در آینده باشد.

۱. جراح و متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ
ناباروری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید
بهشتی

تکنیک های حفظ باروری یک مساله تثبيت شده در انکولوژی، روماتولوژی و سایر فیلدها شده است. گایدلاینهای متعددی در اروپا (۱) آمریکا (۲) و سایر کشورها در این مورد چاپ شده است. این گایدلاین ها بیشتر بر شواهد بالینی فوکوس کرده اند و گاهی کمتر کاربردی هستند. شبکه FERTI PROTEKT ارگانی است که متخصصین و بیولوژیست های متخصص در امر حفظ باروری در آلمان، استرالیا و سوئد دستورات کاربردی در امر حفظ باروری را جمع آوری کرده اند (۳). لذا این مقاله بر اندیکاسیون های حفظ باروری در سرطان های مختلف پرداخته است.

سرطان پستان

پروگنوز

پروگنوز سرطان سینه به واسطه مرحله تومور، ساب تایپ آن و تقسیم بندی ژنتیک تحت تاثیر قرار می گیرد. مرحله دو و سه و چهار به ترتیب میزان مورتالیتی کمتر از ۲۰، ۴۴ و ۶۶ درصد در زنان با سرطان سینه و سن کمتر از ۴۰ سال دارد (۴). سرطان از نوع triple negative یا نوع Luminal B type پروگنوز بدتری دارند (۵). میزان سرویوال در تمام زنان با سرطان سینه ۸۶ درصد است. پروگنوز در زنان کمتر از ۳۵ سال به علت وجود ساب تایپ های بدخیم تر و فاکتورهای پروگنوستیک منفی کمتر است (۶). در این گروه سنی دیده شده که میزان سرویوال ۵ درصد به ازای هر سال که سن فرد کمتر از این محدوده باشد کاهش می یابد (۷).

ریسک باروری

POI در زمینه انجام کموتراپی تحت تاثیر سن، BMI، نوع و مدت درمان است. ریسک ایجاد آمنوره با رژیم کموتراپی CMF در افراد کمتر از ۴۰ سال در حدود ۳۳ درصد و در افراد بالای ۴۰ سال حدود ۸۱ درصد است (۸). میزان پایین تری

از آمنوره پایدار در رژیم های درمانی جدیدتر از قبیل AC، FAC،FACT دیده شده است. در زنان با سن کمتر از ۳۰ سال ریسک آمنوره در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد است ولی ۶۸-۱۳ درصد در زنان با سن بالای ۳۰ سال است (۹). Table ۱ هر چند استفاده از درمان های اندوکراین adjuvant به خودی اثر گنادوتوکسیک ندارند ولی در طی استفاده طولانی از این درمان ها کاهش طبیعی رزرو تخمدان به علت افزایش سن را خواهیم داشت. بنابراین افزایش سنی که در زمان کامل شدن درمان های اندوکراین داریم را در ارزیابی های حفظ باروری باید در نظر گرفت (۱۰). امکان قطع درمان اندوکراین بعد از ۲ الی ۳ سال جهت بارداری وجود دارد ولی بیماران باید افزایش ریسک احتمالی عود را بپذیرند.

ریسک متاستاز تخمدان

ریسک متاستاز تخمدان در تومورهای با مرحله بالاتر که همزمان متاستاز محیطی هم دارند افزایش می یابد، به خصوص در سرطان های پستان از نوع التهابی و لوبولار، در تومورهای با غدد لنفاوی منفی ریسک متاستاز تخمدان پایین می باشد. در بیماران جوان و در مراحل بالاتر بیماری و غدد لنفاوی مثبت، ریسک متاستاز تخمدان پایین است اما اطلاعات محدودی در دسترس است (۱۲-۱۴). در مطالعه ای با ۲۶۴۸ خانم جوان با سرطان سینه، میزان متاستاز تخمدان ۲/۴ درصد با طول مدت ۴۹ ماه می باشد (۱۵). در یک مطالعه محدود که نمونه بافت تخمدان در ۱۳ خانم با سرطان پیشرفته پستان به SCID موش پیوند زده شد، متاستازی دیده نشده است (۱۶). ریسک سرطان اولیه تخمدان با موتاسیون های BRCA1، BRCA2 در حدود ۶۵-۱۵ درصد است (۱۷). در این گروه که به صورت پروفیلاکسی سالپنگوآفورکتومی شده اند، در ۶ تا ۱۲ درصد بیماران سرطان اولیه مخفی تخمدان گزارش شده است (۱۸).

در گذشته احتمال داده می شد که دادن GnRh در بیماران با سرطان پستان حساس به هورمون، بواسطه ساپرس کردن تخمدان اثرشیمی درمانی را کم می کند. هرچند مطالعات جدید این اثر منفی را زیر سوال برده اند (۱۹). بنابراین دادن این ترکیبات در سرطان پستان حساس به هورمون باید در نظر گرفته شود. روش دیگر تحریک تخمدان به منظور فریز تخمک است (۲۰). اگر این روش بلافاصله بعد از تشخیص با بیماران درمیان گذاشته شود، فاصله زمانی تا شروع شیمی درمانی ادجوان برای یک سیکل یا دو سیکل تحریک کافی است (۲۱).

در بیماران با سرطان سینه حساس به هورمون، تحریک تخمدان کنترل شده هم با بیمار و انکولوژیست باید صحبت شود، در شرایط تحریک تخمدان سطح استرادیول به واسطه دادن مهارکننده آروماتاز (تاموکسی فن) باید کاهش داده شود و trigger نهایی با GnRh agonist باشد و این مساله اختلال در میزان بارداری و تولد زنده در سیکل های فریز و پیگیری های انکولوژیست ایجاد نمی کند (۲۰ و ۲۲-۲۴).

فریز بافت تخمدان در تومورهای با مرحله پایین مناسب است. ریسک وابسته به مرحله تومور از جهت متاستاز تخمدان باید با بیماران مشاوره شود. در مرحله ۴ سرطان سینه فریز بافت تخمدان توصیه نمی شود. در بیماران با سرطان سینه از نوع BRCA1، BRCA2 انجام فریز بافت تخمدان امکان پذیر است و بعد از کامل شدن فرزندآوری پیوندها باید برداشته شود.

خلاصه توصیه ها

□ حفظ باروری در زنان با سرطان پستان با پروگنوز خوب و ریسک POI متوسط و بالا و سن بالاتر از ۳۵ سال در زمان بارداری احتمالی توصیه می شود

□ در بیماران با سرطان سینه غیرحساس به هورمون استفاده از آگونیست GnRh، تحریک تخمدان برای فریز

تخمک یا بافت تخمدان باید پیشنهاد داده شود

□ در تومورهای حساس به هورمون استفاده از آگونیست GnRh و تحریک تخمدان برای فریز تخمک را باید در نظر داشت

□ اگر فاصله زمانی تا شیمی درمانی کمتر از دو هفته باشد (در شرایط دادن نئوادجوان) فریز بافت تخمدان به جای تحریک تخمدان مد نظر باشد

لنفوم هاچکین

پروگنوز

پروگنوز لنفوم هاچکین وابسته به سن است. میزان سرویوال ۱۵ ساله ۹۴، ۹۱، ۸۷ درصد در گروه سنی ۲۹-۱۸، ۳۰-۳۰، ۴۹-۴۰ است (۲۶، ۲۷). پروگنوز به مرحله بیماری فاکتورهای خطر و پاسخ های درمانی بستگی دارد.

ریسک باروری

مراحل ابتدایی با شیمی درمانی ABVD درمان می شود. برای مرحله intermediate رژیم BEACOPP×۲ بعلاوه ABVD×۲ داده می شود. برای مراحل پیشرفته بیماری ۶-۴ BEACOPP داده می شود. در بعضی کشورها ABVD رژیم استاندارد برای مراحل پیشرفته لنفوم هاچکین است. BEACOPP با گنادوتوکسیسیتی بیشتری نسبت به ABVD همراه است (۲۸) و این اثر وابسته به سن است. بعد از هشت جلسه BEACOPP میزان آمنوره در سنین کمتر از ۳۰ سال ۵۱/۴ درصد و در سنین بالای ۳۰ سال ۹۵ درصد است (۲۹).

در مقایسه دو رژیم BEACOPP و ABVD سطح AMH بعد از درمان ۲/۲ در مقابل ۰/۱ میکروگرم در سن ۲۹-۱۸ سال و ۰/۷ در مقابل ۰ میکروگرم در سنین ۳۰-۴۵ سال است (۲۶).

۹۰ درصد از بیماران در مراحل اولیه لنفوم هاچکین که BEACOPP+ABVD دریافت کرده اند در طی یک سال بعد از شیمی درمانی سیکل های قاعدگی منظم پیدا کرده

اند. در رژیم ۸-۶× BEACOPP بعد از چهار سال درمان، آمنوره پایدار در زنان ۲۵ ساله ۲۵ درصد و در زنان ۳۰ ساله در حدود ۵۰ درصد گزارش شده است (۲۶) (جدول ۱) رادیوتراپی جهت لنفوم هاچکین اثرات منفی اضافه تری دارد به خصوص زمانی که تخمدان ها درگیر هستند (۳۰). (جدول ۲)

ریسک متاستاز تخمدان

متاستاز به تخمدان در چهار مطالعه حتی در بیماران با لنفوم هاچکین پیشرفته دیده نشده است (۳۲، ۳۱، ۱۴). هر چند در یک کیس رپورت در یک بیمار با مرحله IIIb لنفوم و درگیری هپاتیک، درگیری تخمدان هم گزارش شده است (۳۳) ولی به طور کلی ریسک متاستاز به تخمدان پایین است.

ارزیابی حفظ باروری

استفاده از آگونیست GnRh و فریز بافت تخمدان گزینه های حفظ باروری هستند. تحریک تخمدان و فریز اووسیت اگر زمان کافی جهت تحریک تخمدان وجود داشته باشد مناسب است. لنفوم هاچکینی که مدیاستن را درگیر می کند می تواند جهت انتوباسیون مشکل ایجاد کند و انجام لاپاراسکوپی از جهت فریز بافت تخمدان را غیر ممکن کند. در صورت وجود زمان کافی جهت تحریک تخمدان در شرایط آسپراسیون ترانس واژینال اووسیت نیازی به انتوباسیون نیست.

خلاصه توصیه ها

- حفظ باروری در زنان با سن کمتر از ۴۰ سال با ریسک بالای POI توصیه می شود (۶× BEACOPP)
- در زنان با ریسک POI پایین یا متوسط (۲× ABVD، ۲× ABVD به علاوه ۲× BEACOPP) حفظ باروری در نظر

گرفته شود

- استفاده از آگونیست GnRh تحریک تخمدان با فریز اووسیت و فریز بافت تخمدان گزینه های مناسب حفظ باروری در لنفوم هاچکین است
- لاپاراسکوپی جهت فریز بافت تخمدان در بیمارانی که درگیری مدیاستن دارند گزینه مناسبی نیست

تومورهای بوردرلاین تخمدان و تومورهای اپی

تلیال تخمدان

تومورهای بوردرلاین تخمدان به واسطه عدم درگیری غدد لنفاوی و ایمپلنت های پریتنال پروگنوز بهتری دارند (۳۴). میزان سرویوال ده ساله برای تمام مراحل FIGO حدود ۹۷ درصد است و برای stage ۳ و stage ۴ حدود ۹۰ درصد است (۳۵). کارسینوم اپی تلیال تخمدان که در مراحل بالاتر تشخیص داده می شود سرویوال پنج ساله ۴۲ درصد دارد. در FIGO ۱ میزان سرویوال حدود ۹۰ درصد است. مهمترین فاکتورهای پروگنوستیک، اندازه تومور بعد از جراحی و مرحله بیماری است. سایر فاکتورهای مهم سن، سرشت، گرید و نوع پاتولوژی است.

ریسک باروری

باروری در کانسر تخمدان به واسطه روش جراحی مختل می شود و با روش های جراحی fertility sparing حفظ می شود. در تومور اپی تلیال تخمدان، انجام شیمی درمانی هم فاکتور دیگری جهت کاهش باروری است. در تومورهای بوردرلاین تخمدان، گایدلاین شامل برداشتن کامل تومور، سالیپینگوآفورکتومی دوطرفه و surgical staging است، چون میزان باقی مانده تومور بعد از جراحی اصلی ترین فاکتور پروگنوستیک است، شیمی درمانی در تومور بوردرلاین اندیکاسیون ندارد. در کارسینوم اپی تلیال تخمدان زودرس (FIGO ۱ یک طرفه G1) جراحی

شامل برداشتن کامل تومور، سالپینگوآفورکتومی دوطرفه، هیستریکتومی، امپکتومی، بیوپسی پرتونال و لنفادنکتومی پارائورت و لگنی می باشد. شیمی درمانی در FIGO> IA و G1 اندیکاسیون دارد.

ارزیابی حفظ باروری

در تومور تخمدان بوردرلاین یک طرفه، آدنکس مقابل باید حفظ شود. در شرایطی که هر دو تخمدان درگیر است، سیستمیک با حفظ ارگان قابل قبول است (۳۶،۳۷) و زمانی که تعداد فرزندان کامل شد جراحی براساس گایدلاینها باید کامل شود. در جراحی با حفظ باروری در تومور بوردرلاین FIGOI شانس و ریسک انکولوژی را افزایش نمی دهد و حفظ باروری امکان پذیر است (۳۸) در یک مطالعه وسیع، میزان عود بعد از حفظ باروری ۱۲/۵ درصد در تومور بوردرلاین FIGO1 و ۴۴ درصد در تومور بوردرلاین FIGO3 بوده و در گروه با جراحی رادیکال فقط ۱۳ درصد بوده است (۳۵).

در سرطان تخمدان زودرس (FIGO IA یک طرفه، G1) جراحی حفظ باروری با نگه داشتن رحم و یک تخمدان سالم، بعد از staging کامل و رضایت آگاهانه قابل قبول است. در بیمارانی که جهت این رویکرد انتخاب شده اند، جراحی حفظ باروری باعث تغییر در میزان سرویوال یا زمان عاری از عود نشده است (۴۱-۴۳). علاوه بر staging، ارزیابی ریسک و مانیتور کردن انکولوژیک تا زمان تولد بچه لازم است و بعد از این که پروسه فرزندآوری کامل شد، تکمیل جراحی توصیه می شود.

تحریک تخمدان جهت فریز اووسیت را در تومور بوردرلاین را می توان انجام داد به خصوص به علت خطر عود و قبل از اینکه سالپینگوآفورکتومی انجام شده باشد (۳۸). به علت اینکه مشخص نمی باشد که تحریک تخمدان شانس عود تومور بوردرلاین را افزایش می دهد یا نه، بنابراین توصیه

می شود که تعداد سیکل های تحریک محدود باشد (۴۴). در تومور اپی تلیال تخمدان زودرس (G1، FIGOIA، G2) و بعد از اخذ رضایت آگاهانه IVF می تواند یک گزینه مناسب باشد. فریز بافت تخمدان در تومور بوردرلاین و کارسینوم اپی تلیال تخمدان به علت ریسک متاستاز به تخمدان توصیه نمی شود. هر چند روش های تجربی از قبیل کشت در محیط آزمایشگاهی بافت تخمدان و پیوند بافت تخمدان در سایر نواحی می تواند استراتژی مناسبی در تومورهای بدخیم تخمدان باشد.

خلاصه توصیه ها

□ در تومور بوردرلاین تخمدان و کارسینوم اپی تلیال تخمدان از نوع زودرس G1 FIGO IA بعد از complete surgery جراحی حفظ باروری جهت اجازه دادن برای بارداری قابل قبول است و بعد از زایمان جراحی باید کامل شود.

□ در کانسر تخمدان از نوع G2 FIGO IA بعد از تکمیل جراحی، جراحی حفظ باروری در شرایط خاص جهت بارداری امکان پذیر است و بعد از آن باید جراحی کامل شده و شیمی درمانی انجام شود.

□ در بیمارانی که بواسطه جراحی رزرو تخمدان مختل شده است، تحریک تخمدان جهت فریز اووسیت در بیماران با تومور بوردرلاین در نظر گرفته شود. فریز بافت تخمدان در کارسینوم تخمدان به علت خطر بالای عود توصیه نمی شود ولی در کیس هایی که باید سالپینگوآفورکتومی دوطرفه انجام دهند این روش را می توان در نظر داشت

سرطان سرویکس

پروگنوز

پروگنوز سرطان سرویکس به مرحله آن بستگی دارد، با میزان سرویوال ۹۳ درصد برای FIGOI. اگر غدد لنفاوی درگیر باشند، میزان سرویوال ۵ ساله به ۶۰-۲۰ درصد کاهش

می یابد و به محل متاستاز هم بستگی دارد. سایر فاکتورهای پروگنوستیک لنفاژ یوژنز، همانژیوژنز، گرید، هیستولوژی و درگیری حاشیه در محل برداشتن است.

ریسک باروری

باروری در سرطان سرویکس بواسطه روش جراحی و رادیوتراپی می تواند مختل شود. روش CONE یا روش (LLETZ) جهت موارد کارسینوم درجا توصیه می شود. در FIGO IA₁ و IA₂ و موارد خاص FIGO IB₁ > 2cm روش های جراحی با تمرکز بر حفظ باروری قابل انجام هستند. ولی کارسینوم سرویکس FIGO IB₁ با سائز بالای دو سانتی متر نیاز به رادیکال هیستریکتومی و سالپنژکتومی دو طرفه دارد که با باروری تداخل دارد. در آدنوکارسینوم سرویکس، اوو فوریکتومی دو طرفه توصیه می شود چون شانس متاستاز در آن زیاد است. هر چند نگه داشتن تخمدان در FIGO < IB₂ امکان پذیر است. در مواردی که از رادیو کموتراپی استفاده می شود، اثرات منفی به دوز و مکان رادیوتراپی بستگی دارد و این اثر وابسته به سن هم هست. دوز رادیوتراپی Gy ۱۴/۳ در ۹۷/۵ درصد از زنان ۳۰ سال باعث نارسایی کامل تخمدان می شود (۴۶) (table ۲) که در این موارد جابجایی تخمدان ها توصیه می شود. رادیوتراپی به رحم در کانسر سرویکس دوز توتال ۴۰-۵۰ Gy را دارد و دوز بالاتر از ۴۵ Gy با بارداری آینده هماهنگی ندارد. (table ۳).

ریسک متاستاز تخمدان

متاستاز تخمدان در مراحل اولیه کارسینوم سرویکس بدون فاکتور خطر شایع نمی باشد. هر چند در زنان جوان با تومور آدنوکارسینوم نسبت به سلول سنگفرشی ریسک بالاتری هست (۴۸-۵۰).

ارزیابی حفظ باروری

در کارسینوم سرویکس درجا، بیوپسی CONE یا LLETZ

باروری را مختل نمی کند. چون هدف این روش های جراحی نگه داشتن عملکرد سرویکس در طی بارداری بعدی می باشد (۵۱). در کارسینوم micro invasive با مرحله FIGO IA₁ با یک ریسک فاکتور و FIGO IA₂ بدون ریسک فاکتور، بیوپسی مخروطی جهت حفظ باروری در شرایطی که تمام توده برداشته شده باشد قابل انجام است (R₀) و پیامدهای آنکولوژی با هیستریکتومی یکسان است (۵۲-۵۳). در FIGO IA₂ با یک ریسک فاکتور و FIGO IA₁ با دو ریسک فاکتور staging که در آن عدم درگیری غدد لنفاوی را تعیین کند لازم است تا اجازه انجام جراحی حفظ باروری رادیکال تراکتومی با سرکلاژ را داشته باشیم (۵۴-۵۵). در این روش نتایج طولانی مدت با رادیکال هیستریکتومی قابل برابر است (۵۶-۵۷). در FIGO IB₁ > 2cm بدون ریسک فاکتور در کیس های انتخاب شده رادیکال تراکتومی امکان پذیر است.

در FIGO IB₁ با سائز مساوی و بالاتر از ۲ سانتی متر، رادیکال هیستریکتومی با سالپنژکتومی دو طرفه اندیکاسیون دارد و حفظ رحم امکان پذیر نیست. گاهی نگه داشتن تخمدان ها در کارسیوم سنگفرشی امکان پذیر است ولی در آدنوکارسینوم که ریسک بالاتری جهت متاستاز به تخمدان دارد به صورت جداگانه برای هر کیس با FIGO IB₂ تصمیم گیری شود. (۵۸).

وقتی بیوپسی مخروطی یا تراکتومی به جای رادیکال هیستریکتومی جهت حفظ باروری در نظر گرفته شود. ریسک عود باید با بیماران مشاوره شود و به علاوه ریسک سقط و زایمان زودرس را هم باید در نظر داشت (۵۹، ۵۷-۶۳). Downstaging با شیمی درمانی نئوآدجوان در مراحل پیشرفته سرطان سرویکس برای حفظ رحم بیان شده است ولی این روش به عنوان یک روش تجربی بیان شده است (۶۳). جابجایی بافت تخمدان قبل از رادیوتراپی در کیس های خاصی باید انجام شود، هر چند این روش جراحی میتواند

باعث کاهش رزرو تخمدان شود (۶۴). در حال حاضر بحث بر روی این موضوع وجود دارد که آیا استفاده از آگونیست GnRh گنادوتوکسیستی شیمی درمانی را کم می کند یا نه. فریز بافت تخمدان هم گزینه دیگری است ولی ریسک متاستاز به تخمدان به خصوص در آدنوکارسینوم را باید مد نظر داشت. اگر مسایل قانونی هر کشوری اجازه دهد رحم اجاره ای بعد از فریز اووسیت می تواند یک گزینه باشد به خصوص در شرایطی که امکان نگه داشتن رحم وجود ندارد.

خلاصه توصیه ها

□ روش های جراحی حفظ باروری از قبیل بیوپسی cone و روش LLETZ در کارسینوم سرویکس micro invasive در مرحله FIGO IA۱ با یک ریسک فاکتور و FIGO IA۲ بدون ریسک فاکتور و زمانی که رزکشن کامل توده انجام شده □ در FIGO IA۱ با دو ریسک فاکتور و FIGO IA۲ با یک ریسک فاکتور، در صورتی که staging عدم درگیری غدد لنفاوی را تایید کند، رادیکال تراکتومی قابل انجام است.

□ در FIGO IB۱ $> 2\text{cm}$ رادیکال تراکتومی با نگه داشتن تخمدان قابل انجام است. افزایش ریسک انکولوژیکال با تمام افراد باید در نظر گرفته شود

□ در FIGO IB با سایز بزرگتر و مساوی دو سانتی متر، نگه داشتن رحم امکان پذیر نمی باشد

□ در آدنوکارسینوم سرویکس $FIGO < IB2$ با مشاوره با کیس های موردنظری توان تخمدان ها را حفظ کرد □ جابجایی تخمدانها یک روش قابل قبول قبل از رادیوتراپی است

□ اگر امکان نگهداری رحم وجود نداشته باشد، تحریک تخمدان با فریز اووسیت و به دنبال آن استفاده از رحم اجاره ای (در کشورهایی که این مساله قانونی باشد)

امکان پذیر است

□ Downstaging سرطان سرویکس با شیمی درمانی نتوادیوان با هدف نگه داشتن رحم، اختلاف نظر است

کانسر اندومتر و هیپرپلازی اندومتر

پروگنوز

پروگنوز هیپرپلازی اندومتر با یا بدون آتیپی در پاسخ به پروژسترون و به دنبال آن هیستروسکوپی و کورتاژ عالی است. در کارسینوم اندومتر FIGO IA G۱/ G۲ که در سنین کمتر از ۴۵ سال شایع است. روش استاندارد درمان هیستریکتومی با سالپنگوآفورتومی با پروگنوز خوب همراه است و میزان سرویوال ۵ ساله آن ۹۴ درصد است.

ریسک باروری

درمان با پروژسترون گنادوتوکسیک نمی باشد ولی باعث تاخیر در بارداری می شود. در کارسینوم اندومتر روش درمان استاندارد هیستریکتومی و سالپنگوآفورتومی با بارداری هماهنگی ندارد، ولی روش های جراحی حفظ باروری برای FIGO IA۱ G۱ قابل انجام است. رادیوتراپی در مراحل بالاتر کانسر اندومتر انجام می شود که این افراد گزینه های مناسبی جهت حفظ باروری نمی باشد.

ریسک متاستاز تخمدان

ریسک متاستاز تخمدان در مراحل اولیه کانسر اندومتر پایین است (۶۵). کانسر همزمان تخمدان به خصوص در زنان با سندرم لینچ می تواند وجود داشته باشد (۶۶).

ارزیابی حفظ باروری

در هیپرپلازی کمپلکس اندومتر بدون آتیپی، استفاده از پروژستون سیکلیک ۲۰-۱۰ میلی گرم روزانه توصیه می شود که به دنبال آن هیستروسکوپی و کورتاژ بعد از ۳-۶

خلاصه توصیه ها

□ در هیپرپلازی اندومتر بدون آتیپی، پروژسترون سیکلیک توصیه می شود (۲۰-۱۰ میلی گرم) و پیگیری هیستروسکوپی و کورتاژ ۳-۶ ماه بعد و قبل از بارداری می باشد.

□ هیپرپلازی اندومتر با آتیپی، مدروکسی پروژسترون ۱۰۰ میلی گرم روزانه یا IUD پروژسترونی اندیکاسیون دارد و پیگیری با هیستروسکوپی و کورتاژ ۳ و ۹ ماه بعد، قبل از اینکه بارداری حاصل شود توصیه می شود.

□ در مواردی که کانسر اندومتر FIGO IA G1 با گیرنده حساس به پروژسترون، برداشتن توده با هیستروسکوپی و کورتاژ قابل انجام است و بعد از آن مدروکسی پروژسترون ۲۵۰ میلی گرم برای ۶ تا ۱۲ ماه داده می شود و در این موارد هر سه ماه بیوپسی اندومتر اندیکاسیون دارد، جهت بارداری در این افراد فرصت کوتاهی داده می شود و بعد از بارداری یا در موارد عود تکمیل جراحی اندیکاسیون دارد.

□ حفظ باروری در کانسر اندومتر FIGO IA G1 بدون گیرنده پروژسترون یا در تومورهای با مرحله و گرید بالاتر اندیکاسیون ندارد و در این موارد هیستروکتومی با سالپینگوآفورکتومی دو طرفه اندیکاسیون دارد.

بیماری های اتوایمن و روماتولوژی

پروگنوز

بیماری های روماتولوژی و اتوایمن به طور کامل درمان نمی شوند. هرچند کیفیت زندگی را با بهبود درمان می توان ارتقا داد

ریسک باروری

رژرو تخمدان به علت درمان با سیکلوفسفامید که جهت تسریع سرکوب سیستم ایمنی در مرحله حاد و فعال بیماری برای مدت کوتاهی داده می شود تحت تاثیر

ماه قبل از اینکه بارداری رخ دهد انجام می شود. بعد از درمان با پروژسترون بلافاصله بارداری توصیه می شود. در هیپرپلازی کمپلکس اندومتر با آتیپی، دادن پروژسترون با دوز ۱۰۰ مدروکسی پروژسترون با انجام هیستروسکوپی و نمونه پاتولوژی بعد از ۳ و ۹ ماه اندیکاسیون دارد که به دنبال آن بارداری توصیه می شود.

در کارسینوم اندومتر خوب تمایز یافته بدون درگیری میومتر FIGO IA G1 هیستروسکوپی و کورتاژ برای برداشتن تومور امکان پذیر است و به دنبال آن استفاده از پروژسترون برای ۶ تا ۱۲ ماه (۲۵۰ میلی گرم مدروکسی پروژستون یا استفاده از IUD پروژسترونی) توصیه می شود. پیگیری با هیستروسکوپی و کورتاژ هر ۳ ماه لازم است. بعد از قطع درمان با پروژسترون اقدام به بارداری در یک فرصت محدود توصیه می شود. بعد از بارداری چون شانس عود بالا می باشد، تکمیل staging هیستروکتومی و سالپینگوآفورکتومی اندیکاسیون دارد (۶۷-۷۰). ننگه داشتن رحم و آدنکس در کارسینوم اندومتریال با ریسک افزایش یافته انکولوژیکال به علت staging ناکافی همراه است. ریسک متاستاز به تخمدان یا سرطان اولیه همزمان تخمدان باید در نظر گرفته شود، که در زنان جوان در مراحل اولیه کانسر اندومتر در کمتر از یک درصد موارد رخ می دهد (۷۱ و ۷۲) هر چند ننگه داشتن تخمدان در کارسینوم اندومتر low grade به نظر نمی آید که فاصله عاری از بیماری و عود را مختل کند (۷۳ و ۷۴).

IVF زمان رسیدن به بارداری را تا قبل از تکمیل مراحل جراحی کاهش می دهد (۷۵، ۷۶). تحریک تخمدان جهت فریز اووسیت گزینه مناسبی است که در این موارد استفاده از مهارکننده آروماتازو آنتی استروژن توصیه می شود و trigger با استفاده از GnRh آگونیست می باشد. فریز بافت تخمدان در مراحل ابتدایی کانسر اندومتریال به علت ریسک پایین متاستاز امکان پذیر است.

قرارمیگیرد (خوراکی یا پالس تراپی وریدی). یک دوز اثر گنادوتوکسیسیتی محدودی دارد ولی تکرار سیکل درمان جهت کنترل بیماری و تزریق آن در سیر درمان اثر جمععی وابسته به دوز را افزایش می دهد و شانس نارسایی زودرس تخمدان را افزایش می دهد که میزان آن در مطالعات ۵۴-۱۲ درصد گزارش شده است که تحت تاثیر سن فرد و دوز جمععی سیکلوفوسفامید است (۷۷ و ۷۸). به علاوه ماهیت بیماری اتوایمن هم می تواند رزرو تخمدان را کم کند (۷۹-۸۱) لذا حفظ باروری قبل از درمان با سیکلوفوسفامید توصیه می شود (۸۲).

ارزیابی حفظ باروری

اطلاعات در مورد حفظ باروری در بیماری های روماتولوژی عمدتاً برای SLE است. استروئیدهای جنسی زنان در پاتوژنز SLE نقش دارند که می تواند توجه کننده تشدید بیماری در طی تحریک تخمدان جهت حفظ باروری باشد. به علاوه اثرات مفید بر روند بیماری که با دادن GnRh حاصل می شود به علت ساپرنشن تخمدان است (۸۳) فلذا ریسک تشدید بیماری های روماتولوژی در طی درمان با GnRh پایین است ولی اثرات مفید آن جهت حفظ باروری در مورد سایر بیماری ها متفاوت است (۸۴). بنابراین در افراد جوان با SLE که کاندید درمان با ترکیبات آلکیل کننده هستند استفاده از GnRh توصیه می شود (۸۲).

تحریک تخمدان در SLE با تشدید بیماری همراه است که این حالت در APS کمتر است (۸۹). ریسک VTE در اختلالات اتوایمن افزایش می یابد که در مراحل فعال APS و SLE بالاتر است در حضور لوپوس آنتی کواگولان ریسک VTE حدود ۶ برابر است (۹۰). اطلاعات در مورد ریسک ترومبوز با تحریک تخمدان در بیماری های اتوایمن محدود است در یک مطالعه در ۶۸ سیکل تحریک شده در ۱۹ بیمار با SLE و APS که پروفیلاکسی آنتی ترومبوتیک دریافت کرده بودند

گزارشی مبنی بر ترومبوز وجود نداشت (۸۹). در مراحل فعال بیماری های اتوایمن تحریک هورمونی که جهت حفظ باروری انجام می شود باید با پروفیلاکسی ترومبوز همراه باشد (۸۲) هر چند به طور خاص در بیمارهای connective tissue تحریک هورمونی به علت ریسک تشدید بیماری اندیکاسیون ندارد. فریز بافت تخمدان گزینه مناسبی در این بیمارها است. کاهش وابسته به بیماری در رزرو تخمدان در مراحل پیشرفته باید ارزیابی شود.

خلاصه توصیه ها

- حفظ باروری در زنان جوان با بیماری اتوایمن به خصوص وقتی درمان با سیکلوفوسفامید اندیکاسیون دارد توصیه می شود.
- استفاده از آگونیست GnRh گزینه مناسبی جهت حفظ باروری در بیماری های اتوایمن است.
- تحریک تخمدان و فریز اووسیت در زمانی که ریسک تشدید بیماری پایین است و زمان کافی در دسترس است توصیه می شود. پروفیلاکس موثر جهت ترومبوز توصیه می شود.
- فریز بافت تخمدان در مواردی که رزرو تخمدان مناسب است به عنوان یک گزینه درمانی در نظر گرفته شود.

Table 1 Risk to fertility by gonadotoxic agents and regimes. Modified from [1, 113, 114]

Risk category	Risk of permanent amenorrhoea	Agent/regime
High risk	80%	HSC-TX with cyclophosphamide/TBI or cyclophosphamide/busulfan External beam radiotherapy including the ovaries BEACOPP escalated (≥ 30 years) 6x CMF, CEF, CAF, TAC (≥ 40 years) Procarbazine Chlorambucil
Intermediate risk	40–60%	BEACOPP escalated (< 30 years) 6x CMF, CEF, CAF, TAC (30–39 years) 4x AC (≥ 40 years) 4x AC or EC $\rightarrow$ Taxanes Monoclonal antibody: bevacizumab
	30%	MTX (cumulative risk increased in repeated treatment of autoimmune disorders)
	12–54%	MTX (cumulative risk increased in repeated treatment of autoimmune disorders)
Low risk	$< 20\%$	ABVD (≥ 32 years) 4–6x CHOP CVP AML therapy (anthracycline/cytarabine) ALL therapy (multi-agent) 6x CMF, CEF, CAF, TAC (≤ 30 years) 4x AC (≤ 40 years)
Very low or no risk	–	ABVD (< 32 years) Methotrexate Fluorouracil Vincristine Tamoxifen
Unknown risk	–	Monoclonal antibodies: trastuzumab, cetuximab Tyrosine kinase inhibitors: erlotinib, imatinib

HSC-TX hematopoietic stem cell transplantation, *TBI* total body irradiation, *CMF* cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, *CEF* cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, *CAF* cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, *TAC* docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide, *BEACOPP* doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, procarbazine, *AC* doxorubicin, cyclophosphamide, *EC* epirubicin, cyclophosphamide, *MTX* methotrexate, *ABVD* doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine, *CHOP* cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, *CVP* cyclophosphamide, vincristine, prednisone, *AML* acute myeloid leukaemia, *ALL* acute lymphatic leukaemia

Table 2 Radiotoxicity and ovarian insufficiency. Modified from [96, 112]

Ovarian effects of radiotherapy	Ovarian radiotherapy dose (Gy)
No relevant effects	≤ 0.6
No relevant effects < 40 years	≤ 1.5
Depletion of follicle pool by 50%	2.0
Risk of ovarian insufficiency 60% (15–40 years)	2.5–5.0
ESD 0 years (at birth)	20.3
ESD 10 years	18.4
ESD 20 years	16.5
ESD 30 years	14.3
ESD 40 years	6.0

The ESD is defined as the radiotherapy dose, which reduces the ovarian follicle pool to less than 1000 follicles in 97.5% of women [112]

Gy gray, *ESD* effective sterilizing dose

Table 3 Clinical effects of radiotherapy to the uterus. Modified from [47]

Radiotherapy during childhood has a more harmful effect on the uterus than during adulthood
 Radiotherapy to an adult uterus during total body irradiation (TBI) with 12 Gy is associated with an increased risk of miscarriage, premature birth and low birth weight
 After radiotherapy to the uterus with a dose > 25 Gy during childhood, pregnancy is not advisable
 After radiotherapy to the uterus with a dose > 45 Gy during adulthood, pregnancy is not advisable

Gy gray, *TBI* total body irradiation

References:

- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P (2016) Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 14:1. <https://doi.org/10.1186/s7-0545-015-12916>
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K, American Society of Clinical Oncology (2013) Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2510-31:2500. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>
- von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B (2011) Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 435-284:427. <https://doi.org/10.1007/s1-1874-011-00404>
- Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA (2009) Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 347-208:341
- Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Veronesi P, Torrisi R, Montagna E, Luini A, Intra M, Gentilini O, Ghisini R, Goldhirsch A, Colleoni M (2010) Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (< 35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 1981-21:1974
- Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL (2008) Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 3330-26:3324. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.2471>
- Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society (2010) Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Clin Breast Cancer Res Treat* 200-119:193
- Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M (1990) The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premeno- pausal breast cancer patients: the International Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol* 188-1:183
- Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, Naftalis E, Naughton MJ (2010) Incidence and time course of bleeding after longterm amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 3111-116:3102
- Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, Jeruss JS (2015) Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst*. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv202>
- Raphael J, Trudeau ME, Chan K (2015) Outcome of patients with pregnancy during or after breast cancer: a review of the recent literature. *Curr Oncol* 22:S8-S18. <https://doi.org/10.3747/co.22.2338>
- Sanchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Rosello-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A (2009) Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod* 2243-24:2238
- Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, Anderson M, Schmidt KT, Andersen CY (2011) Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril* 2161-95:2158
- Hoekman EJ, Smit VT, Fleming TP, Louwe LA, Fleuren GJ, Hilders CG (2015) Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach. *Fertil Steril* 477-103:469
- Peters IT, van Zwet EW, Smit VT, Liefers GJ, Kuppen PJ, Hilders CG, Trimbos JB (2017) Prevalence and risk factors of ovarian metastases in breast cancer patients < 41 years of age in the Netherlands: a nationwide retrospective cohort study. *PLoS One* 12:e0168277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168277> (eCollection 2017)
- Luyckx V, Durant JF, Camboni A, Gilliaux S, Amorim CA, Van Langendonck A, Irenge LM, Gala JL, Donnez J, Dolmans MM (2013) Is transplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with advanced-stage breast cancer safe? A pilot study. *J Assist Reprod Genet* 1299-30:1289. <https://doi.org/10.1007/s3-0065-013-10815>
- Bougie O, Weberpals JI (2011) Clinical considerations of BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: a review. *Int J Surg Oncol* 2011:374012. <https://doi.org/374012/2011/10.1155>
- Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ (2006) Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 64-100:58
- Bernhard J, Luo W, Ribi K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, Pinotti G, Spazzapan S, Ruhstaller T, Puglisi F, Pavesi L, Parmar V, Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Francis PA, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Walley BA (2015) Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase-III randomized trials. *Lancet Oncol* 858-16:848
- Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, Gilchrist RB, Walters KA, Abbott JA (2017) The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod* 1045-32:1033. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex027>
- Baynosa J, Westphal LM, Madrigano A, Wapnir I (2009) Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. *J Am Coll Surg* 607-209:603. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.08.006>
- Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, Kuchuk I, Hourvitz A, Levron J, Mozer-Mendel M, Brengauz M, Biderman H, Manela D, Catane R, Dor J, Orvieto R, Kaufman B (2014) Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 495-488(102):e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.017>
- Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, Delle Piane L, Merlo DF, Anserini P (2013) Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol* 996-29:993. <https://doi.org/590.2013.819083> 09513/10.3109

24. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F (2015) Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2429–33:2424. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3723>
25. Kim J, Turan V, Oktay K (2016) Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1371–101:1364. <https://doi.org/10.1210/jc.3878-2015>
26. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, Wessels C, Wiehlputz M, Rosenbrock J, Halbsguth T, Reiners KS, Schober T, Renno JH, von Wolff M, van der Ven K, Kuehr M, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P (2013) Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 Trials. *J Clin Oncol* 239–31:231
27. Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M, Chang ET, Bjorkholm M, Andersson TM, Smedby KE, Eloranta S (2015) Long-term survival in young and middle-aged Hodgkin lymphoma patients in Sweden -2009–1992 trends in cure proportions by clinical characteristics. *Am J Hematol* 1134–90:1128
28. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, Parikh PM, Gopal R, Advani SH (1997) Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 357–20:354
29. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A, German Hodgkin's Lymphoma Study Group (2005) Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 7564–23:7555
30. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, Aleman BM, van Leeuwen FE (2008) Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood* 108–111:101
31. Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, Tiedemann K, McKendrick J, Mitchell P, Stern C, Seymour JF (2006) Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br J Cancer* 1010–94:1007
32. Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, Slyusarevsky E, Amariglio N, Schiff E, Rechavi G, Nagler A, Ben Yehuda D (2008) Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 1013–23:1007
33. Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ (2011) Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril* 803(95):e3–e6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1068>
34. Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T (2015) Controversies in borderline ovarian tumors. *J Gynecol Oncol* 349–26:343
35. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, Kommoss F, Schmalfeldt B, Hilpert F, Fehm T, Burges A, Meier W, Hillemanns P, Hunker L, Hasenburger A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Keyver-Paik MD, Baumann K, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schröder W, Münstedt K, Richter B, Kommoss S, Hauptmann S, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group (2013) Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 1914–49:1905. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.035>
36. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P (2010) Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 60–21:55
37. Fauvet R, Poncelet C, Boccarda J, Descamps P, Fondrinier E, Darai E (2005) Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 290–83:284
38. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, Martinelli F, Filippi F, Petrella MC, Candiani M, Peccatori F (2016) Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev* 24–49:13. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.010>
39. Suh-Burgmann E (2006) Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol Oncol* 847–103:841
40. Trillsch F, Mahner S, Woelber L, Vettorazzi E, Reuss A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Burges A, Hilpert F, Fehm T, Meier W, Hillemanns P, Hunker L, Hasenburger A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Baumann K, Keyver-Paik MD, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schroeder W, Muenstedt K, Richter B, Kommoss F, Hauptmann S, du Bois A (2014) Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol* 1327–25:1320
41. Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, Schiff PB, Herzog TJ (2009) Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 4126–115:4118
42. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, Uzan C, Colombo N, Gouy S, Morice P (2015) Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril* 1324–104:1319. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.008>
43. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, Galli F, Dell'Anna T, Dell'Orto F, Giuliani D, Garbi A, Chiari S, Mangioni C, Milani R, Floriani I, Colombo N, Bonazzi CM (2016) Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* –115:641 648. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.254>
44. Denschlag D, von Wolff M, Amant F, Kesic V, Reed N, Schneider A, Rodolakis A (2010) Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. *Gynecol Obstet Invest* 165–70:160. <https://doi.org/10.1159/000316264>
45. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA (2013) Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD008215. <https://doi.org/10.1002/CD008215.pub2>
46. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW (2005) Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 744–62:738



47. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M (2014) The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014:482968. <https://doi.org/10.1155/482968/2014/10.1155>
48. Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, Fujimoto S (2001) A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol* 316-82:312
49. Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, Gilks CB, Miller D, Gravitt PE, Kurman RJ (2008) Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1853-32:1835
50. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE, Braat DD, Peek R (2013) Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 506-19:483
51. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, Paraskevidis E (2014) Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 349:g6192
52. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, Herzog TJ (2010) Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol* 590-115:585. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d06b68>
53. Spoozak L, Lewin SN, Burke WM, Deutsch I, Sun X, Herzog TJ, Wright JD (2012) Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 206:80.e80-1.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.029>
54. D'argent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P (2000) Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 1882-88:1877
55. Vercellino GF, Piek JM, Schneider A, Kohler C, Mangler M, Speiser D, Chiantera V (2012) Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 329-126:325
56. Slama J, Cerny A, Dusek L, Fischerova D, Zikan M, Kocian R, Germanova A, Cibula D (2016) Results of less radical fertility-sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5 years of experience. *Gynecol Oncol* 404-142:401. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.008>
57. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, Garcia-Velasco JA (2016) Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv066>
58. Lyu J, Sun T, Tan X (2014) Ovarian preservation in young patients with stage I cervical adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. *Int J Gynecol Cancer* 1520-24:1513
59. Robova H, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, Rob L (2014) Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 216-135:213
60. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P (2016) Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 1211-1195(106):e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.032>
61. Willows K, Lennox G, Covens A (2016) Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract* 3:9 (eCollection 2016)
62. Okugawa K, Kobayashi H, Sonoda K, Kaneki E, Kawano Y, Hidaka N, Egashira K, Fujita Y, Yahata H, Kato K (2017) Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol* 346-22:340. <https://doi.org/10.1007/s9-1059-016-10147>
63. Feng Y, Cao T, Wang Y, Huang H, Xie Y, Liu J (2016) Neoadjuvant chemotherapy followed by conization to spare fertility in cases of locally advanced cervical cancer: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol* 416-5:411
64. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S (2015) Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* -19:3418 3425
65. Kinjyo Y, Kudaka W, Ooyama T, Inamine M, Nagai Y, Aoki Y (2015) Ovarian preservation in young women with endometrial cancer of endometrioid histology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 434-94:430. <https://doi.org/10.1111/aogs.12588>
66. Dogan A, Schultheis B, Reznicek GA, Hilal Z, Cetin C, Häusler G, Tempfer CB (2017) Synchronous endometrial and ovarian cancer in young women: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 978-37:969
67. Shan BE, Ren YL, Sun JM, Tu XY, Jiang ZX, Ju XZ, Zang RY, Wang HY (2013) A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet* 1123-288:1115
68. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim ML, Yoon BS, Jun HS, Lee YH (2013) Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 209:358.e358-1.e4
69. Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN (2014) Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives. *Int J Womens Health* 701-6:691
70. Pronin SM, Novikova OV, Andreeva JY, Novikova EG (2015) Fertility-sparing treatment of early endometrial cancer and complex atypical hyperplasia in young women of childbearing potential. *Int J Gynecol Cancer* 1014-25:1010
71. Poilblanc M, Samouelian V, Querleu D (2012) Ovarian preservation during treatment of early stage endometrial cancer. *Bull Cancer* 68-99:61
72. Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR (2009) A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 509-115:504
73. Lee TS, Lee JY, Kim JW, Oh S, Seong SJ, Lee JM, Kim TJ, Cho CH, Kim SM, Park CY (2013) Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 293-131:289
74. Wright JD, Jorge S, Tergas AI, Hou JY, Burke WM, Huang Y, Hu JC, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL (2016) Utilization and outcomes of ovarian conservation in premenopausal women with

- endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 108-127:101. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001181>
75. Park JY, Nam JH (2015) Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist* 278-20:270
76. Inoue O, Hamatani T, Susumu N, Yamagami W, Ogawa S, Takemoto T, Hirasawa A, Banno K, Kuji N, Tanaka M, Aoki D (2016) Factors affecting pregnancy outcomes in young women treated with fertility-preserving therapy for well-differentiated endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol* 14:2. <https://doi.org/10.1186/s7-0136-015-12958>
77. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM (2002) Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2135-29:2129
78. Park MC, Park YB, Jung SY, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, Piette JC (2004) Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 574-13:569
79. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, Igney-Oertel A, Lawrenz B, Henes J (2015) Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)* 1712-54:1709
80. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoffer E, Schmalzing M, Fehm T, Kotter I (2011) Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 1197-20:1193
81. MontAlverne AR, Pereira RM, Yamakami L, Viana VS, Baracat EC, Bonfa E, Silva CA (2014) Reduced ovarian reserve in patients with takayasu arteriitis. *J Rheumatol* 2059-41:2055
82. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Forger F, Moraes-Fontes MF, Khamashta M, King J, Lojaco A, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Ostensen M, Pamfil C, Raio L, Schneider M, Svenungsson E, Tektonidou M, Yavuz S, Boumpas D, Tincani A (2017) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 485-76:476. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis209770-2016-83>
83. Mok CC, Wong RW, Lau CS (1999) Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1280-42:1274
84. von Wolff M, Stute P (2017) Judging the fertility protective effect of GnRH agonists in chemotherapy—it is a matter of perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 69:(8)10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00069>
85. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M (2009) Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 697-91:694
86. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ (2005) Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* -52:2761 2767
87. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M (2009) Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 405-9:401
88. Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, Christman GM, Somers EC (2012) Adjunctive GnRH—a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol* 627-28:624
89. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD (2000) Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 556-43:550
90. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathebras P, Laporte S (2014) Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 608-13:595