

Aktualizacja zaleceń Grupy Roboczej ds. Zachowania Płodności u Chorych Onkologicznych i Chorych Hematologicznych oraz Innych Chorych Leczonych Terapiami Gonadotoksycznymi „ONCOFERTILITY” (GROF) Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, dotyczące krioprezerwacji i transplantacji autologicznej tkanki jajnikowej.

Zespół Roboczy d.s. zachowania płodności u kobiet leczonych z powodu nowotworów (Oncofertility)
przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie ginekologii onkologicznej.

Prof. dr hab. med. Robert Jach- Przewodniczący Zespołu Roboczego przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie ginekologii onkologicznej d.s. zachowania płodności u kobiet leczonych z powodu nowotworów (Oncofertility).
(Kraków)

Prof. dr hab. med. Robert Spaczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości (Poznań)

Prof. dr hab. med. Rafał Kurzawa - Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (Szczecin)

Prof. dr hab. med. Michał Radwan - Przewodniczący Sekcji Płodności i Niepłodności PTGiP (Łódź)

Dr med. Jakub Rzepka - Klinika Ginekologii Onkologicznej Narodowy Instytut Onkologii -PIB (Warszawa)

Dr n.biol. Małgorzata Swornik - O. K. Endokrynologii Ginekologicznej i Ginekologii Szpital Uniwersytecki (Kraków).

Dr n. med. Wojciech Pabian - O. K. Endokrynologii Ginekologicznej i Ginekologii Szpital Uniwersytecki (Kraków).
Sygnatariusze:

Prof. Theresa Woodruff - Oncofertility Consortium, Northwestern University, Chicago Ill, USA

Organizacja PacjenteK: Fundacja Rak'n'Roll Wygraj Życie! (Warszawa)

Wstęp

W coraz mniejszej ilości państw zamrażanie fragmentów jajnika (ovarian tissue cryopreservation - OTC), jako metody zachowania płodności u kobiet, u których konieczna jest chemioterapia, uznawane jest nadal jako leczenie eksperymentalne. W Polsce, zgodnie z zaleceniami Grupy Roboczej ds. Zachowania Płodności u Chorych Onkologicznych (GROF) Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2017 roku, zalecano by OTC stosować jedynie w centrach mających odpowiednie doświadczenie, z zastosowaniem protokołów zaaprobowanych przez Komisję Bioetyczną. [*Recommendations of the Fertility Preservation Working Group; 2017*]

Ze względu jednak na coraz szersze stosowanie OTC jako metody zabezpieczenia płodności przed leczeniem systemowym na całym świecie i coraz więcej dowodów na jej skuteczność metoda ta przestaje być uważana za eksperyment medyczny. W zaleceniach Komitetu Wykonawczego Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (ASRM) z 2019 roku czytamy, że OTC nie jest już uważana za metodę eksperymentalną i jest jedyną opcją dla dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym, oraz dla tych kobiet które nie mogą być stymulowane do procedury IVF. [*Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2019*]

Swoje stanowisko dotyczące OTC zmieniła też ESHRE i w zaleceniach z 2020 roku czytamy, że mrożenie tkanki jajnikowej może być proponowane jako alternatywne leczenie w celu zachowania płodności u młodych pacjentek, u których istnieje ryzyko wystąpienia przedwczesnej niewydolności jajnikowej (premature ovarian insufficiency - POI) [*ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, 2020*].

Zalety i ograniczenia OTC

OTC można zastosować u dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym, u kobiet u których nie ma czasu lub nie jest wskazana stymulacja jajczkowania przed interwencją onkologiczną, oraz u tych, które nie akceptują technik wspomaganego rozrodu. Dodatkowo należy zaznaczyć, że pobranie i retransplantacja tkanki jajnikowej ((OTT - ovarian tissue transplatation) to jedyna metoda zabezpieczenia płodności pozwalająca na zajście w ciążę bez dalszych medycznych interwencji. Jest to także metoda przywrócenia funkcji hormonalnej jajnika a co za tym idzie, działania kardioprotekcyjnego, zmniejszenia ryzyka osteoporozy i demencji starczej, co przy tak wysokim odsetku przyjęcia autoprzeszczepu (95%), wydaje się nie mniej istotne niż sama prokreacja [*Shapira M, et al. 2020*]

Wadą tej metody jest konieczność wykonania co najmniej dwukrotnie laparoskopii oraz brak refundacji kosztów mrożenia tkanki jajnikowej ze środków publicznych w Polsce. W przypadku nowotworów hematologicznych, istnieje teoretyczne ryzyko związane z możliwością ponownego wszczepienia komórek nowotworowych w zamrożonym fragmencie jajnika (zależne od rodzaju i zaawansowania nowotworu), niemniej do tej pory nie odnotowano takiego przypadku. [*Andersen CY, et al. 2018*]. Ze względu na ryzyko retransplantacji komórek nowotworowych u pacjentek z nowotworami hematologicznymi pobranie tkanki jajnika w tej grupie wykonać powinno się dopiero po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej, przy całkowitej remisji nowotworu we krwi.

Skuteczność

Wskazania do OTC oraz kryteria wykluczenia różnią się w zależności od ośrodków, które je wykonują. Kluczowy wydaje się wiek włączanych pacjentek. W różnych zaleceniach spotykamy górną granicę wieku od 35 lat [*Anderson RA, et al. 2011*] do nawet 49 lat. [*Jadoul P, et al., 2017, Karavani G, et al. 2018, Lotz L, et al., 2016*] Jednak rzadko uzyskiwano ciążę u kobiet w wieku powyżej 35 lat, a nie stwierdzono żadnej w wieku powyżej 38 lat. [*Gellert SE, et al. 2018*] Skuteczność tej metody dla kobiet młodszych niż 36 lat potwierdza praca, która porównywała skuteczność OTC w porównaniu z mrożeniem oocytów (oocyte cryopreservation - OC). Stwierdzono w niej wyższość OC dla kobiet powyżej 36 roku życia u których stwierdzono 30% ciąż uzyskanych tą metodą, natomiast żadnej ciąży nie uzyskano metodą OTC. W grupie pacjentek młodszych skuteczność obu metod była porównywalna. [*Diaz-Garcia C, et al. 2018*]

Do 2019 roku wykonano autologiczne przeszczep tkanki jajnikowej u ponad 300 pacjentek, zaraportowano ponad 140 ciąż uzyskanych tą metodą, z których urodziło się ponad 100 dzieci. W 85% przypadkach stwierdzono przywrócenie funkcji kriotransplantu tkanki jajnika w ciągu 4

miesiący. Skuteczność metody oceniono na 40% licząc przynajmniej jedno dziecko na pacjentkę leczoną tą metodą. [Pretalli JB, at al., 2019, Gellert SE, at al., 2018]

Nowsze dane oceniają, skuteczność autoprzeszczepu tkanki jajnika mierzonej jako powrót funkcji menstruacyjnej oraz obniżenie wartości FSH < 20 iu/ml wynosi 94%, natomiast powrót funkcji prokreacyjnej mierzonej jako uzyskanie co najmniej jednej ciąży oszacowano na 50%, a zakończonej porodem na blisko 42%. [Shapira M, at al. 2020]

Niestety należy stwierdzić brak danych dotyczących liczby urodzonych dzieci przypadających na wszystkie kobiety, u których rozpoczęto leczenie tą metodą, oraz stosunkowo niską liczbę wykonanych procedur.

Największy odsetek chorych poddawanych procedurze OCT to pacjentki z rakiem sutka. Do mechanizmów uszkodzenia struktury tkanki jajnika na skutek chemioterapii, dochodzi nie tylko poprzez uszkodzenie struktury DNA w komórkach jajowych i komórkach ziarnistych, czy poprzez przyspieszenie rekrutacji pęcherzyków primordialnych [Dolmans MM, at al. 2020]. Ostatnio postulowana także jest także utrata rezerwy jajnikowej na drodze apoptozy oocytów. [Luan Y. at al. 2019]

Dlatego też, wydaje się że szczególnie nacisk należy kłaść na pobieranie tkanki jajnika przed wdrożeniem terapii systemowej, w nowotworach innych niż hematologiczne.

Procedura krioprezerwacji fragmentów jajnika – OTC

Przyjmuje się dwie możliwości pobrania tkanki jajnikowej:

1. biopsja kory jajnika 1/3 - 2/3 powierzchni jajnika (ovarian cortex biosy – OCB), stosowany w przypadku dużych jajników lub wysokiej rezerwy jajnikowej (AMH > 2)
2. jednostronne usunięcie jajnika w przypadku niskiej rezerwy jajnikowej, małych jajników.

Zabieg można przeprowadzić w każdym dniu cyklu. Pobrana tkanka musi być przetransportowana do referencyjnej pracowni embriologicznej pod ścisłymi warunkami w ciągu 1 - 20 godzin. [Andersen CY, at al., 2018]

Brak badań porównujących skuteczność obu metod pozyskania tkanki jajnika. Zaletą OCB jest pozostawienie obu jajników jako potencjalnego miejsca transplantacji tkanki jajnikowej, oraz zmniejszenie inwazyjności procedury. Potencjalną wadą usunięcia jednego jajnika jest przyspieszenie wystąpienia menopauzy po chemo/radioterapii, choć nie wykonano badań porównawczych w tych grupach pacjentek. [Gellert SE, at al., 2018]

Przygotowanie do krioprezerwacji polega na podzieleniu kory jajnika w sterylnych warunkach na fragmenty grubości ok. 1 mm. Wynika to z faktu, że efektywne zamrażanie wymaga grubości tkanki do 2 mm, oraz że zdecydowana większość pęcherzyków primordialnych znajduje się w odległości poniżej 1 mm od powierzchni jajnika. Tak przygotowane fragmenty mrozi się indywidualnie techniką wolnego zamrażania lub witrifikacji. W pracy z 2018 roku opisano uzyskanie ciąży z retransplantacji tkanki jajnikowej, zamrożonej metodą slow-freezing i przechowywaną ponad 14 lat. Ze względu na brak możliwości powtórzenia procedury pobrania tkanki jajnikowej, przygotowanie i zamrażanie tkanki powinno być wykonywane przez przeszkolonych embriologów i w odpowiednio dostosowanych laboratoriach.

Autotransplantacja tkanki jajnikowej (ovarian tissue transplantation - OTT)

Autotransplantację fragmentów jajnika można przeprowadzić ortotropowo, lub heterotropowo. Miejscami ortotropowymi są: pozostające jajniki, więzadło szerokie oraz kieszonka otrzewnowa przy jajniku. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy tymi miejscami. [Gellert SE, at al., 2018]

Opisano heterotropowe miejsca autotransplantacji fragmentów jajnika, takie jak tkanka podskórna przedramienia i powłok brzusznych, czy czym opisano tylko jeden poród z transplantacji heterotropowej, [Stern CJ, at al.2014] natomiast pozostałe z lokalizacji ortotropowej, przy czym aż 60% z tych ciąż poczęło się w sposób naturalny.

Pacjentki które zaszły w ciążę po OTT były przeciętnie młodsze, od tych którym się to nie udało (26,4+/- 6,3 vs. 29,6 +/- 5,4 lat). [Gellert SE, at al., 2018] Jedną z grup opisuje kryteria włączenia do OCT opierające się na wieku pacjentek poniżej 35 lat i pomiarowi rezerwy jajnikowej (AMH powyżej 0,4 ng/ml i AFC > 5 pęcherzyków antralnych. [Paradisi R, at al., 2016] Przeciętny czas „życia” przeszczepu jajnika to 24,9 miesiąca (4 - 144 miesięcy). Opisano 3 żywe urodzenia w ciągu ponad 7 lat od OTT u jednej pacjentki. [Gellert SE, at al., 2018]

Nie ma konsensusu co do ilości przeszczepianej tkanki jajnika. W metaanalizie 309 OTT u 255 kobiet przeszczepiono 1/3 jajnika, przy czym opisano też 45 pacjentek, które wymagały dwóch transplantacji by zająć w ciążę. Trzy takie procedury opisano tylko w 1% przypadków. Nie ma też powszechnie akceptowanej górnej granicy wieku dla kobiet poddawanych procedurze OTT. Najstarsze opisanie pacjentki miały 47 lat i w tych przypadkach zwraca się uwagę na ryzyko matczyne związane z ciążą. [Pacheco F, Oktay K. ,2017; Gellert SE, at al., 2018]

Inne metody łączone z OTC

W celu zwiększenia szans na uzyskanie ciąży, rekomendacje ESHRE zezwalają na łączenie OTC z innymi technikami zachowania płodności, takimi jak OC (*oocyte cryopreservation*) oraz przemieszczenie jajników poza miednicę małą w przypadku konieczności naświetlań tej okolicy. Przy czym, w przypadku krioprezerwacji oocytów, zaleca się stymulację jajczkowania niezwłocznie po procedurze OTC lub bezpośrednio przed. [ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, 2020]

Bezpieczeństwo metody

Powikłania chirurgiczne

Zarówno pobranie tkanki jajnikowej, jak i jej retransplantacja wiąże się z niskim ryzykiem powikłań chirurgicznych określanych na ok. 1%. [Beckmann MW, at al., 2017; Beckmann MW, at al., 2018]

Zabieg retransplantacji może być połączony z innymi procedurami, jak hysteroskopia, ocena drożności jajowodów, oraz inne zabiegi wynikające z kontekstu klinicznego. Zaleca się by procedura OTT i rozmrażanie tkanki jajnikowej odbywała się w tym samym ośrodku. Choć brak doniesień o powikłaniach infekcyjnych, zaleca się rozważenie profilaktycznej antybiotykoterapii około zabiegowej.

Ryzyko ponownego wprowadzenia komórek nowotworowych

Przerzuty do jajników stwierdza się nieco ponad 20% przypadków sekcji zwłok kobiet, których zgon nastąpił z powodu nieginekologicznych chorób nowotworowych. Z tego powodu z najwyższą rozważą należy podejmować decyzję o OTT w przypadkach pacjentek chorych na białaczkę i nowotwory CSN jak medulloblastoma czy neuroblastoma. W przypadkach pozostałych nowotworów OTT wydaje się bezpieczne, jeśli zostanie wykluczone zajęcie miednicy małej. Z tego też powodu, nie wydaje się prawdopodobne, by można było tak ograniczyć ryzyko ponownego wprowadzenia komórek nowotworowych w przypadku nowotworów jajnika i przydatków, (nawet w przypadku usunięcia graftu po uzyskaniu ciąży) by można było rekomendować OTT w tych nowotworach jako bezpieczne. Przed OTT pacjentka powinna być w dobrej kondycji, oraz wyleczona onkologicznie zgodnie z przyjętymi kryteriami wyleczenia. Po zabiegu retransplantacji, powinna zostać objęta przynajmniej 2 letnim okresem obserwacji onkologicznej. [Andersen CY, at al., 2018]

Wydaje się być zasadne przeprowadzenie badania histopatologicznego skrawka jajnika pobranego w trakcie procedury OTC a także ponowna kontrola histopatologiczna przed krioprezerwacją tkanki.

Powikłania perinatalne

Ostatnie metaanalizy u pacjentek po leczeniu onkologicznym wskazują na zwiększenie ryzyka wcześniactwa (RR 1.56; 95% CI 1.37-1.77) głównie z powodu onkologicznych wskazań do wcześniejszego zakończenia ciąży), niskiej masy urodzeniowej (RR 1.47; 95% CI 1.24-1.73), pilnych cięć cesarskich (1.22; 95% CI 1.15-1.30), planowych cięć cesarskich (RR 1.38; 95% CI 1.13-1.70) oraz krwotoków poporodowych (RR 1.18; 95% CI 1.02-1.36). [van der Kooi ALF, at al., 2019]

Ryzyko dla płodu

Brak dowodów na występowanie dodatkowego ryzyka wad rozwojowych płodów po OTT. [Gellert SE, at al. 2018; Imbert R, at al. 2014] Ryzyko to wynosi ok. 1,2% co jest porównywalne z występowaniem dużych wad rozwojowych płodów w populacji ogólnej. [Pacheco F, Oktay K. 2017] Ostatnie dane dotyczące występowania wad rozwojowych płodów 22 pacjentek, które przed OTC przeszły pierwszą serię chemioterapii, podają urodzenie 8 zdrowych dzieci z 13 ciąż. [Poirot C, at al. 2019]

Ryzyko długoterminowe

Ponieważ pierwsza kriotransplantacja odbyła się prawie 20 lat temu oraz brak doniesień o negatywnych skutkach związanych z tą metodą, należy przyjąć, że ryzyko długoterminowe jest niskie. Osobnym problemem są pacjentki leczone z powodu raka sutka z mutacją genów BRCA1 lub BRCA2. U tych pacjentek można rozważyć takie miejsce transplantacji (transplantacja heterotropowa) gdzie obserwacja graftu będzie łatwiejsza, lub transplantację ortotropową, z następowym usunięciem przydatków możliwie najszybciej po urodzeniu takiej liczby dzieci, jaką założyła pacjentka, lecz nie później niż do 40 roku życia. [ESHRE guideline Group on Female Fertility Preservation ESHRE guideline: female fertility preservation 2020, Lambertini M, at al. 2019; Lambertini M, at al. 2018].

Rekomendacje Zespołu Roboczego

1. Zespół Roboczy rekomenduje uznanie procedury OTC/OTT jako metody leczniczej.
2. Zaleca się rozważenie zasadności wykonania OTC/OTT u pacjentek z niską rezerwą jajnikową (AMH < 0,4 ng/ml, AFC < 5 pęcherzyków w obu jajnikach).
3. Zasadnym wydaje się w przypadku nowotworów krwi i CSN indywidualne rozpatrzenie przypadku co do ryzyka reimplantacji nowotworu.
4. Zaleca się zastosowanie OTC po rozpoczęciu chemioterapii tylko dla nowotworów hematologicznych.

Piśmiennictwo:

Andersen CY, Bollerup AC, Kristensen SG. Defining quality assurance and quality control measures in connection with ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a call to action. *Hum Reprod* 2018;33: 1201-1204.

Anderson RA, Wallace WH. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75: 409- 419.

Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, Oppelt PG, Findekle S, Hildebrandt T, Heusinger K, Cupisti S, Muller A. Operative techniques and complications of extraction and transplantation of ovarian tissue: the Erlangen experience. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295: 1033-1039.

Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J, Korell M, Frambach T, Sutterlin M, Schwab R et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2018;36: 188-196.

Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update* 2009;15: 649-665.

Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, Cobo A, Remohi J, Pellicer A. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018;109: 478-485.e472.

Dolmans MM, Taylor H, Rodriguez-Wallberg K, Blumenfeld Z, Lambertini M, von Wolf M, Donnez J. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonist for fertility preservation in women receiving chemotherapy: pros and cons. *Fertil Steril* vol.114no4/October 2020

Donnez J, Dolmans MM, Demyelle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364: 1405-1410.

ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. ESHRE guideline: female fertility preservation, *Human Reproduction Open*, Volume 2020, Issue 4, 2020

Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018.

Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, Dechene J, Ferster A, Veys I, Fastrez M et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod* 2014;29: 1931-1940.

Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, Dolmans MM. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod* 2017;32: 1046-1054.

- Karavani G, Schachter-Safrai N, Chill HH, Mordechai Daniel T, Bauman D, Revel A. Single-Incision Laparoscopic Surgery for Ovarian Tissue Cryopreservation. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25: 474-479.
- Lambertini M, Di Maio M, Poggio F, Pagani O, Curigliano G, Mastro LD, Paluch-Shimon S, Loibl S, Partridge AH, Azim HA, Jr. et al. Knowledge, attitudes and practice of physicians towards fertility and pregnancy-related issues in young BRCA-mutated breast cancer patients. *Reprod Biomed Online* 2019;38: 835-844.
- Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, Dechene J, Azim HA, Jr., Desir J, Delbaere A, t'Kint de Roodenbeke MD, de Azambuja E, Ignatiadis M et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29: 237-243.
- Lotz L, Maktabi A, Hoffmann I, Findeklee S, Beckmann MW, Dittrich R. Ovarian tissue cryopreservation and retransplantation--what do patients think about it? *Reprod Biomed Online* 2016;32: 394-400.
- Luan Y, Edmonds Me, Woodruff TK. Inhibitors of apoptosis protect the ovarian reserve from cyclophosphamide. *J Endocrinol* 2019; 240:243-56
- Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci* 2017;24: 1111-1120.
- Paradisi R, Macciocca M, Vicenti R, Rossi S, Morselli-Labate AM, Mastroberto M, Seracchioli R, Fabbri R. New insights in the selection and management of cancer patients applicants for ovarian tissue cryopreservation. *Gynecol Endocrinol* 2016;32: 881-885.
- Poirot C, Fortin A, Lacorte JM, Akakpo JP, Genestie C, Vernant JP, Brice P, Morice P, Leblanc T, Gabarre J et al. Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod* 2019;34: 1083-1094.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112: 1022-1033.
- Pretalli JB, Frontczak Franck S, Pazart L, Roux C, Amiot C, Group D. Development of Ovarian Tissue Autograft to Restore Ovarian Function: Protocol for a French Multicenter Cohort Study. *JMIR Res Protoc* 2019;8: e12944.
- Jach et al. Recommendations of the Fertility Preservation Working Group in Oncological, Hematological and Other Patients Treated With Gonadotoxic Therapies "ONCOFERTILITY" (GROF) of the Polish Society of Oncological Gynecology; 2017 Sep;6(3):388-395] *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017 Sep;6(3):388-395
- [Shapira M., Dolmans MM, Shilber S, Meirov D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.037>].
- Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G, Jobling T. Delivery of twins following heterotopic grafting of frozen-thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2014;29: 1828.
- van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019;111: 126-137.]