

Maria Litwiniuk¹, Anna Niwińska²

¹Klinika Onkologii Katedry Onkologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Warszawie

Macierzyństwo kobiet leczonych wcześniej z powodu raka piersi

Motherhood after treatment for breast cancer

Adres do korespondencji:

dr med. Maria Litwiniuk
Klinika Onkologii
Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
tel.: (061) 854 90 19
faks: (061) 854 90 72
e-mail: litwiniuk@skrzynka.pl

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się tendencje do opóźniania macierzyństwa i jednocześnie coraz częściej rozpoznaje się raka piersi u pacjentek w wieku przedmenopauzalnym. Wzrasta więc liczba pacjentek, które leczą się cytostatykami w okresie rozrodczym i które później mają problemy z płodnością. Cięża u pacjentek leczonych wcześniej z powodu raka piersi nie wpływa negatywnie na przeżycie. Niektóre wyniki badań wskazują nawet na możliwość zmniejszania ryzyka nawrotu choroby. Prawdopodobnie jest to efekt odpowiedniego doboru pacjentek, nie jest jednak wykluczone korzystne oddziaływanie biologiczne. Pacjentki po leczeniu wczesnego raka piersi, które chcą zająć w ciążę, powinny być informowane o braku dowodów na negatywny wpływ ciąży na przeżycie. Przeważnie zaleca się, aby odczekać 2–3 lata od czasu zakończenia terapii. Poważnym problemem jest ryzyko bezpłodności po leczeniu, ponieważ u większości młodych pacjentek stosuje się chemioterapię uzupełniającą, która może trwale uszkodzić gonady. Ryzyko niepłodności zależy od wieku pacjentki, rodzaju zastosowanych leków i ich łącznej dawki. W celu ochrony funkcji jajników proponuje się, aby podczas chemioterapii stosować analogi GnRH. Jednak rekomendacje ASCO uznają takie postępowanie za kontrowersyjne.

W ostatnich latach rozwinęły się metody medycznie wspomaganego rozrodu. Można je stosować u kobiet leczonych z powodu raka piersi. Najpowszechniejszą metodą jest zamrażanie embryonów (po zapłodnieniu *in vitro*). Inną możliwością jest krioprezerwacja oocytów. Obydwie metody wymagają stymulacji jajników. U pacjentek po leczeniu raka piersi można w tym celu stosować tamoksyfen i inhibitory aromatazy. Inną potencjalną metodą jest przeszczepianie tkanki jajnika zamrożonej przed leczeniem. Onkolog przed leczeniem pacjentki w wieku rozrodczym powinien omówić z nią problemy związane z płodnością.

Słowa kluczowe: rak piersi, ciąża, niepłodność

ABSTRACT

In recent years, the number of women who delay their pregnancies until later in life has increased. At the same time, the number of premenopausal women with breast cancer is also on the increase. Consequently, the percentage of breast cancer patients at reproductive age with fertility problems resulting from chemotherapy is growing. Pregnancy after treatment for breast cancer has no adverse effects on the prognosis of patients with early-stage disease. Some studies show a decreased risk of distant dissemination. Women wishing to have children after breast cancer treatment should be reassured that there is not evidence that pregnancy will affect their survival. Usually it is recommended that pregnancy be delayed until 2 to 3 years after the completion of the treatment. The adjuvant chemotherapy used in the treatment commonly affects fertility and causes premature ovarian failure. The risk of amenorrhea and infertility after chemotherapy is related to the patient's age, the specific chemotherapeutic agents used, and the total dose administered. Recent advances in the field of fertility preservation may help many of

breast cancer survivors to have children in the future. The most established option is embryo cryopreservation. Another technique includes oocyte cryopreservation. However, these two approaches require ovarian stimulation. For ovarian stimulation in women with breast cancer, protocols using tamoxifen or aromatase inhibitors have been reported. Ovarian tissue cryopreservation is another option. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists to protect the ovarian function is controversial. Oncologists should discuss possible fertility options with the patients undergoing therapy.

Key words: breast cancer, pregnancy, infertility

W ostatnich latach obserwuje się tendencje do opóźnienia macierzyństwa. Jednocześnie coraz częściej rozpoznaje się raka piersi u młodych pacjentek, co oznacza, że coraz częściej leczy się kobiety, które nie zdążyły przed zachorowaniem zrealizować swoich planów macierzyńskich [1, 2].

Z zagadnieniem tym łączy się wiele problemów. Należą do nich:

- niepłodność po leczeniu;
- ryzyko nawrotu choroby;
- możliwości ochrony gonad podczas leczenia;
- wpływ przebytego leczenia na zdrowie dziecka;
- karmienie piersią po leczeniu raka piersi.

Niepłodność po leczeniu raka piersi

Po leczeniu operacyjnym raka piersi u większości pacjentek stosuje się chemioterapię uzupełniającą. Leczenie to poprawia parametry przeżycia i dlatego proponuje się je chorym z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi [3]. Zgodnie z zaleceniami ekspertów po konferencji w StGallen jednym z takich czynników jest młody wiek i w związku z tym wszystkim pacjentkom w wieku do 35 lat proponuje się leczenie uzupełniające (chemio- i/lub hormonoterapię) [4]. Stosowanie cytostatyków wiąże się ze znacznym ryzykiem uszkodzenia gonad i niepłodnością. Prawdopodobieństwo wystąpienia niepłodności zależy od rodzaju zastosowanych leków, ich całkowitej dawki i wieku pacjentki. Po leczeniu uzupełniającym według do niedawna najczęściej stosowanego schematu CMF (metotreksat, fluorouracil, cyklofosfamid) ryzyko braku miesiączek wynosi 80–95% u kobiet po 40 roku życia i 30–40% u młodszych pacjentek [5, 6]. Stosowane w leczeniu uzupełniającym schematy zawierające antracykliny są mniej toksyczne dla gonad. Prawdopodobnie wiąże się to z niższą dawką kumulacyjną cyklofosfamidu. Popularny schemat AC (adriamycyna + cyklofosfamid; 4 kursy) powoduje zaburzenia miesiączkowania u 50–60% pacjentek w wieku poniżej 40 lat i u 10–15% młodszych [7]. W niektórych badaniach nie stwierdzano zaburzeń miesiączkowania u żadnej chorej, która w momencie leczenia schematami zawierającymi antracykliny miała mniej niż 30 lat [8, 9].

Istnieje niewiele doniesień dotyczących toksyczności nowej grupy leków — taksanów. Wydaje się, że dołączenie tych leków do schematu AC nie zwiększa ryzyka bezpłodności [10]. W jednym z badań porównujących schemat FAC (fluorouracil + doksorubicyna + cyklofosfamid) ze schematem TAC (docetaksel + doksorubicyna + cyklofosfamid) miesiączki nie miało 52,4% pacjentek leczonych według schematu FAC i 61,7% według TAC [11]. Część niemiesiączkujących kobiet po pewnym czasie zaczęła normalnie miesiączkować. Powrót miesiączek obserwuje się u około 10% pacjentek w wieku powyżej 40 lat i u 20–50% młodszych [5]. Należy pamiętać o tym, że nie jest to równoznaczne z powrotem płodności.

Wielu autorów zwraca uwagę na konieczność przedyskutowania z pacjentką sposobu leczenia w zależności od planów prokreacyjnych. U pacjentki w wieku około 35 lat, z grupy niskiego ryzyka i z dodatkowymi receptorami estrogenowymi 6-miesięczna chemioterapia może stwarzać większe szanse na późniejsze macierzyństwo niż 5-letnie stosowanie leku hormonalnego — tamoksyfenu. Mimo że bezpośrednio ryzyko bezpłodności jest mniejsze przy stosowaniu tamoksyfenu, to jednak długi czas leczenia hormonalnego sprawi, że pacjentka będzie mogła planować ciążę dopiero około 40 roku życia, a więc w okresie gwałtownie zmniejszającej się płodności [12]. Oczywiście, pacjentkę należy dokładnie poinformować o potencjalnych korzyściach wynikających z różnych form leczenia uzupełniającego. Niektóre kobiety są jednak skłonne wybrać nieco mniej optymalne leczenie, jeżeli jest ono bezpieczniejsze dla ich płodności [13]. Niestety, wiele pacjentek, które zakończyły leczenie, uważa, że przed chemioterapią nie informowano ich w wystarczającym stopniu o wpływie leczenia na płodność [14, 15].

Wpływ ciąży na ryzyko nawrotu choroby

Rak piersi to nowotwór hormonozależny. Ponieważ w trakcie ciąży stężenia hormonów płciowych wzrastają wielokrotnie, istnieją obawy nawrotu choroby. Dostępne dane, dotyczące kobiet, które urodziły dzieci po leczeniu raka piersi, nie potwierdzają zwiększania ryzyka

nawrotu choroby. Niektóre wskazują wręcz na poprawę przeżycia w tej grupie pacjentek. W większości są to badania retrospektywne lub populacyjne i w związku z tym ich wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. Przykładem takiego retrospektywnego badania jest doniesienie z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. Dotyczy ono 41 pacjentek z rakiem piersi w I i II stopniu zaawansowania klinicznego, leczonych operacyjnie w ciągu 30 lat. W grupie tej nie stwierdzono ujemnego wpływu ciąży na przeżycie (5-letnie przeżycie wynosiło 80%). Wątpliwości wzbudza jednak sposób zbierania informacji, polegający na pytaniu lekarzy o znane im przypadki kobiet, które zaszły w ciążę po leczeniu raka piersi. Doniesienie dotyczy więc wyselekcjonowanej grupy, a ponieważ wiadomo, że lekarze zapamiętują lepiej optymistyczne przypadki, była to raczej grupa o lepszym rokowaniu [16].

W celu uniknięcia tego rodzaju nieścisłości podejmuje się badania populacyjne. W badaniu fińskim posłużono się narodowymi rejestrami narodzin, aborcji i raka piersi. W ten sposób zidentyfikowano grupę pacjentek, które urodziły dzieci po leczeniu raka piersi, i nie stwierdzono, aby ciąża wpływała ujemnie na przeżycia tych chorych. Przeciwnie, stwierdzono lepsze wyniki w grupie pacjentek z ciążą zakończoną o czasie — ryzyko śmierci RR (*relative risk*) wynosiło 0,21 (95% CI: 0,10–0,45). Jednak w rejestrach, z których korzystali autorzy badania, nie było informacji na temat nawrotów choroby [17]. W dwóch podobnych badaniach szwedzkim i duńskim również nie wykazano, aby ciąża zwiększała ryzyko nawrotu choroby. W obydwu stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentek, które urodziły dzieci po leczeniu raka piersi (RR 0,48 i 0,55) [18, 19].

W dwóch amerykańskich badaniach bardzo starannie dobierano grupy kontrolne (pacjentki w takim samym stopniu zaawansowania, leczone podobnie i w tym samym czasie). Nie stwierdzono, żeby ciąża i urodzenie dziecka zwiększały ryzyko nawrotu choroby [20, 21]. Najpewniejsze są badania prospektywne. Jedno z takich badań podjęto w Stanach Zjednoczonych. Na wyniki trzeba jednak jeszcze poczekać. Do tego czasu należy informować pacjentki o braku dowodów na niekorzystny wpływ ciąży na przebieg raka piersi. Nie ma również wystarczających dowodów, pozwalających stwierdzić, że ciąża jest absolutnie bezpieczna. Niektórzy zalecają, aby nie planować ciąży przez pierwsze 2–3 lata po zakończeniu terapii — wówczas, gdy ryzyko nawrotu jest największe [22, 23]. Celowość takiego postępowania potwierdzają wyniki badania kanadyjskiego, w którym stwierdzono, że czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia do stwierdzenia ciąży, korelował z rokowaniem kobiet. Im krótszy był ten czas, tym gorsze przeżycie 5-letnie [24]. Należy również pamiętać o tym, że u pacjentki leczonej z powodu raka piersi zawsze istnieje ryzyko nawrotu choroby.

Dawniej kobietom, które po leczeniu raka piersi zaszły w ciążę, zalecano aborcję. Nie ma żadnych dowodów potwierdzających celowość takiego postępowania. Przerwanie ciąży nie poprawia rokowania.

Osobny problem występuje u pacjentek, u których stwierdza się rodzinne predyspozycje do występowania nowotworów, zwłaszcza raka piersi i raka jajnika. Pacjentki te należy objąć poradnictwem genetycznym. Decyzja o ciąży to zawsze indywidualna decyzja kobiety i jej partnera. Rodzice powinni jednak mieć możliwość poznania ewentualnego ryzyka wystąpienia raka u potomstwa. Nosicielki mutacji w genach *BRCA1/BRCA2* należy poinformować o roli profilaktycznego usunięcia jajników i o tym, że brakuje informacji dotyczących wpływu ciąży na ryzyko nawrotu choroby w tej szczególnie grupie pacjentek [25].

Możliwości ochrony płodności podczas chemioterapii

Postulowano, aby w celu ochrony płodności w trakcie chemioterapii hamować czynność jajników, stosując leki z grupy analogów GnRH. Na celowość takiego postępowania wskazywały badania pacjentek ze schorzeniami hematologicznymi (chłoniaki i ziarnica złośliwa), w których stwierdzano ochronne działanie leków antykonceptyjnych i analogów GnRH [26–28]. Doniesienia te obejmowały jednak małe grupy pacjentek, oceniano w nich funkcje menstruacyjne (nie płodność) i nie potwierdzono ich za pomocą (również małych) badań prospektywnych [29].

W jednym z nielicznych badań dotyczących raka piersi goserelinę stosowano u 64 młodych pacjentek, które otrzymywały chemioterapię uzupełniającą. Po 55 miesiącach miesiączkowało ponad 80% badanych [30]. Na ochronne działanie gosereliny wskazuje również badanie *Del Mestro* [31]. Potrzebne są jednak badania obejmujące większe grupy pacjentek. Trwa badanie *Southwest Oncology Group*, gdzie analogi GnRH stosuje się w celu ochrony funkcji jajników u pacjentek z rakami piersi niezawierającymi receptorów estrogenowych [32]. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) zaleca, aby do momentu ukończenia tego i podobnych badań stosowanie analogów GnRH w celu ochrony płodności traktować jako metodę kontrowersyjną [33].

Krioprezewacja embrionów

Zapłodnienie *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*) to powszechnie stosowana technika, dzięki której na świecie urodziło się ponad milion dzieci. Wiele ośrodków przeprowadzających ten zabieg, obawiając się nadmiernej

stymulacji jajników po pobraniu komórek jajowych, stosuje krioprezerwację i wszczepianie rozmrożonych embrionów po pewnym czasie. U pacjentek z rakiem piersi metoda ta pozwala na zachowanie embrionów do momentu zakończenia terapii. Zazwyczaj pobiera się komórki jajowe po stymulacji jajników i wtedy konieczne należy odroczyć leczenie uzupełniające o 4–6 tygodni [7, 34, 35]. Standardowo pacjentki rozpoczynają chemioterapię w 3.–4. tygodniu po leczeniu operacyjnym, a więc jeżeli stymulację jajników przeprowadzi się bezpośrednio po operacji, to opóźnienie leczenia uzupełniającego nie będzie duże. Istnieje również możliwość pobrania komórek jajowych bez stymulacji, jednak wówczas uzyskuje się tylko jedną komórkę. W przypadku nowotworów hormonozależnych — a do takich należy rak piersi — pewne obawy może budzić stymulacja jajników, łącząca się z 10-krotnym wzrostem stężenia estrogenów. Dlatego ostatnio u chorych na raka piersi coraz częściej w procesie stymulacji jajników stosuje się tamoksyfen lub inhibitory aromatazy [36–38]. Zwolennicy tej metody uważają ją za w pełni bezpieczną, niektórzy jednak zwracają uwagę na potencjalne teratogenne właściwości tamoksyfenu i inhibitorów aromatazy [39, 40].

Inną wadą krioprezerwacji embrionów jest potrzeba posiadania partnera (lub obcego dawcy nasienia), a nie wszystkie pacjentki chcące zachować płodność mają kandydatów na ojców dla swoich przyszłych dzieci.

Krioprezerwacja oocytów

Krioprezerwacja oocytów (dojrzałych i niedojrzałych) jest metodą zdecydowanie eksperymentalną. Zaletę tej metody stanowi fakt, że w przeciwieństwie do metody IVF zamraża się niezapłodnione komórki jajowe, a więc w momencie zamrażania nie jest konieczne posiadanie partnera. Nie ma również wątpliwości moralnych, jakie mogą wystąpić przy zamrażaniu embrionów, gdy leczenie matki zakończy się niepowodzeniem (embriony sieroce).

Podobnie jak w przypadku krioprezerwacji embrionów, metoda ta wymaga stymulacji jajników i w związku z tym może opóźnić rozpoczęcie chemioterapii. Aby tego uniknąć, proponuje się metodę IVM (*in vitro maturation*) polegającą na pobieraniu niedojrzałych oocytów [41, 42]. Ponieważ zamrażanie uszkodza komórki jajowe, krioprezerwacja oocytów ma małą wydajność. Dotychczas dzięki tej metodzie urodziło się ponad 100 dzieci [43].

Krioprezerwacja tkanki jajnikowej

Metoda ta polega na pobraniu przed leczeniem fragmentów jajnika, uzyskaniu cienkich pasków, które następnie zamraża się w ciekłym azocie. Po zakończeniu

chemioterapii paski tkanki jajnikowej zostają rozmrożone i wszczepione w miejsce ortotopowe (miednica) lub heterotopowe (powłoki brzuszne lub nawet podskórnie na przedramieniu). W przypadku wszczepienia ortotopowego możliwe jest powstanie ciąży w sposób naturalny. W przypadku wszczepienia heterotopowego konieczne jest pobranie oocytów i zapłodnienie pozaustrojowe [44, 45]. Zainteresowanie tą metodą wzrosło po 2004 roku, gdy Donnez i wsp. opisali przypadek urodzenia dziecka przez pacjentkę leczoną wcześniej z powodu ziarnicy złośliwej za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii [46]. Wkrótce pojawiło się kolejne doniesienie o urodzeniu dziecka dzięki zastosowaniu tej metody [47]. Przeszczepianie tkanki jajnikowej to metoda eksperymentalna. Jej wielką zaletą jest możliwość niezwłocznego pobrania tkanki i brak konieczności posiadania partnera.

Wpływ przebytego leczenia na zdrowie dziecka

Pacjentki decydujące się na ciążę po leczeniu raka piersi często się martwią, czy przebyte leczenie onkologiczne nie wpłynie na zdrowie ich potomstwa. Dostępne badania nie wskazują na to, aby ryzyko wad wrodzonych i nowotworów było większe, niż ryzyko populacyjne [48, 49]. Oczywiście nie dotyczy to ryzyka nowotworów u potomstwa nosicielek mutacji predysponujących do powstawania nowotworów.

Karmienie piersią po leczeniu raka piersi

Nie ma przeciwwskazań do karmienia dziecka zdrową piersią.

Opisywano przypadek pacjentki, która po zabiegu oszczędzającym przez 4 miesiące karmiła dziecko napromienianą wcześniej piersią [50].

Liczne badania wskazują na fakt, że urodzenie dziecka po leczeniu raka piersi poprawia jakość życia. Dla wielu pacjentek jest dowodem pełnego powrotu do zdrowia [51]. Pacjentkom, które marzą o potomstwie warto jednak przypominać, że adopcja to również macierzyństwo.

Piśmiennictwo

1. Witek A., Bojdyś-Szyndlar M. Ciąża po 40. roku życia — nowa norma w położnictwie. Przegląd Menopauzalny 2006; 5: 306–310.
2. Rånstam J., Janzon L., Olsson H. Rising incidence of breast cancer among young women in Sweden. Br. J. Cancer 1990; 61: 120–122.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: polychemotherapy for breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930–942.

4. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. i wsp. Meeting highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1569–1583.
5. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1718–1729.
6. Burstein H.J., Winer E.P. Primary care for survivors of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1086–1094.
7. Simon B., Lee S.J., Partridge A.H. i wsp. Preserving Fertility After Cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 211–228.
8. Hortobagyi G.N., Buzdar A.U., Marcus C.E. i wsp. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr* 1986; 1: 105–109.
9. Valagussa P., De Candis D., Antonelli G. i wsp. VIII. Women's health perception and breast cancer: issues of fertility, hormone substitution, and cancer prevention. *Recent Results. Cancer Res.* 1996; 140: 277–283.
10. Stone E.R., Slack R.S., Novielli A. i wsp. Rate of chemotherapy related amenorrhea (CRA) associated with adjuvant adriamycin and cytoxan (AC) and adriamycin and cytoxan followed by taxol (AC+T) in early stage breast cancer [abstract 224]. *Breast Cancer Res. Treat* 2000; 64: 61.
11. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. i wsp. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2302–2313.
12. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. i wsp. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2365–2370.
13. Partridge A.H., Gelber S., Peppercorn J. i wsp. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4174–4183.
14. Schover L.R., Rybicki L.A., Martin B.A. i wsp. Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86: 697–709.
15. Degner L.F., Kristjanson L.J., Bowman D. i wsp. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *JAMA* 1997; 277: 1485–1492.
16. Harvey J.C., Rosen P.P., Ashikari R. i wsp. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1981; 153: 723–725.
17. Sankila R., Heinavaara S., Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "Healthy mother effect". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 818–823.
18. Kroman N., Jensen M.B., Melbye M. i wsp. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350: 319–322.
19. Von Schoultz E., Johansson H., Wilking N. i wsp. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 430–434.
20. Velentgas P., Daling J.R., Malone K.E. i wsp. Pregnancy after breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2424–2432.
21. Gelber S., Coates A.S., Goldhirsch A. i wsp. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1671–1675.
22. Petrek J.A. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 528–531.
23. Surbone A., Petrek J.A. Childbearing issues in breast carcinoma survivors. *Cancer* 1997; 79: 1271–1278.
24. Clark R.M., Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1989; 1: 11–18.
25. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. i wsp. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1616–1622.
26. Chapman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood* 1981; 58: 849–851.
27. Behringer K., Breuer K., Reineke T. i wsp. 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.* 2005; 23: 7555–7564.
28. Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S. i wsp. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 1620–1626.
29. Waxman J.H., Ahmed R., Smith D. i wsp. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1987; 19: 159–162.
30. Recchia F., Sica G., De Filippis S. i wsp. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: A phase II pilot study. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 417–424.
31. Del Mastro L., Catzeddu T., Boni L. i wsp. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young early breast cancer patients. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 74–78.
32. National Cancer Institute: Clinical trials: SWOG S0230 and GIM-6. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00068601> and <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00311636>.
33. Lee J.S., Schover L.R., Partridge A.H. i wsp. American Society of Clinical Oncology Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2917–2931.
34. Simon B., Lee S.J., Partridge A.H. i wsp. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 211–228.
35. Sonmez M., Oktay K. Fertility Preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* 2006; 11: 422–434.
36. Oktay K., Buyuk E., Davis O. i wsp. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 90–95.
37. Oktay K., Hourvitz A., Sahin G. i wsp. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3885–3890.
38. Oktay K., Buyuk E., Libertella N. i wsp. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4347–4353.
39. Del Mastro L., Venturini M. Fertility preservation strategies for breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4220–4221.
40. Biljan M., Hemming R., Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil. Steril.* 2005; 84: S95 (supl. 1).
41. Soderstrom-Anttila V., Mäkinen S., Tuuri T. i wsp. Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocytes from unstimulated patients. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 1534–1540.
42. von Wolff M., Strowitzki T., van der Ven H. In vitro maturation is an efficient technique to generate oocytes and should be considered in combination with cryopreservation of ovarian tissue for preservation of fertility in women. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5336–5337.
43. Oktay K., Cil A.P., Bang H. The efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2006; 86: 70–80.
44. Aubard Y., Piver P., Pech J.C. i wsp. Ovarian tissue cryopreservation and gynecologic oncology: a review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001; 97: 5–14.
45. Oktay K., Economos K., Kan M. i wsp. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001; 286: 1490–1493.
46. Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. i wsp. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–1410.
47. Meirou D., Levron J., Eldar-Geva T. i wsp. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 318–321.
48. Sankila R., Olsen J.H., Anderson H. i wsp. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1339–1344.
49. Green D.M., Whitton J.A., Stovall M. i wsp. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187: 1070–1080.
50. Higgins S., Haffty B.G. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 2175–2180.
51. Zebrack B.J., Casillas J., Nohr L. i wsp. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004; 13: 689–699.