

**Joanna Kufel-Grabowska<sup>1</sup>, Krzysztof Łukaszuk<sup>2,3</sup>, Magdalena Błażek<sup>4</sup>,  
 Agnieszka Jagiełło-Grusfeld<sup>5</sup>, Anna Horbaczewska<sup>6,7</sup>, Ninela Irga-Jaworska<sup>8</sup>, Robert Jach<sup>6,7</sup>,  
 Piotr Jędrzejczak<sup>9,10</sup>, Izabela Kopec<sup>11</sup>, Maryna Krawczuk-Rybak<sup>12</sup>, Maciej Krzakowski<sup>13</sup>,  
 Katarzyna Pogoda<sup>5</sup>, Maria Sasiadek<sup>14</sup>, Robert Spaczyński<sup>10</sup>, Monika Urbaniak<sup>15</sup>,  
 Elżbieta Wojciechowska-Lampka<sup>16</sup>, Sławomir Wołczyński<sup>17</sup>, Jacek Jassem<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Invicta — Kliniki Płodności w Gdańsku

<sup>4</sup>Katedra Psychologii, Zakład Badań nad Jakością Życia, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>6</sup>Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>7</sup>Klinika Endokrynologii Ginekologicznej i Ginekologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>9</sup>Katedra Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>10</sup>Centrum Ginekologii, Położnictwa i Leczenia Niepłodności, Klinika Pastelova w Poznaniu

<sup>11</sup>Poradnia Hematologiczna dla Kobiet w Ciąży, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>12</sup>Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>13</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>14</sup>Katedra i Zakład Genetyki, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

<sup>15</sup>Katedra i Zakład Prawa Medycznego i Farmaceutycznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>16</sup>Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>17</sup>Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

# Zachowanie płodności w trakcie leczenia onkologicznego

Fertility preservation during oncological treatment

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kufel-Grabowska J, Łukaszuk K, Błażek M, et al. Fertility preservation during oncological treatment. *Oncol Clin Pract.* 2024; 20. DOI: 10.5603/OCP.2023.0033.

Należy cytować wersję pierwotną.

## 1. Jakość dowodów naukowych:

*I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją*

*II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)*

*III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych*

*IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów*

## 2. Kategorie rekomendacji:

*A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce*

*B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce*

*C — Wskazania określone indywidualnie*

## Wprowadzenie

Liczba zachorowań na nowotwory rośnie na całym świecie. Wczesne wykrycie nowotworu oraz odpowiednia

terapia poprawiają rokowanie. Jednym z poważniejszych skutków leczenia onkologicznego jest upośledzenie funkcji rozrodczych, prowadzące do czasowej lub trwałej niepłodności. Zabezpieczenie płodności u dzieci

Adres do korespondencji: Dr n. med. Joanna Kufel-Grabowska, Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214, Gdańsk, e-mail: joannakufel@gmail.com

Onkol Prakt Klin Edu. 2024; 10, 1: 130-146, Copyright © 2024 Via Medica, ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567

oraz dorosłych w wieku rozrodczym, otrzymujących leczenie onkologiczne, jest częścią podstawowej opieki onkologicznej.

## Podstawy genetyczne nowotworów u dzieci i osób w wieku rozrodczym

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w 2020 roku 146,2 tys. nowych zachorowań i 99,9 tys. zgonów z powodu nowotworów [1]. Transformacja nowotworowa jest sterowana zmianami informacji genetycznej, prowadzącymi do nabycia przez komórki nowych, swoistych cech biologicznych [2, 3]. Pierwsza, krytyczna zmiana genetyczna może zajść w dowolnej komórce organizmu i zapoczątkować transformację nowotworową w określonej lokalizacji. Te sporadyczne, niedziedziczne zmiany są przyczyną około 75% wszystkich nowotworów. Jeśli zmiana wystąpi w komórkach rozrodczych, będzie przekazywana kolejnym pokoleniom, prowadząc do dziedzicznego zespołu zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory. Mutacje dziedziczne dotyczą 5–10% wszystkich nowotworów [4, 5]. Najczęściej są to zmiany dziedziczone autosomalnie dominująco, rzadziej autosomalnie recesywnie. Identyfikacja dziedzicznego obciążenia zespołem zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwór poprawia opiekę medyczną oraz pozwala podjąć działania profilaktyczne u osoby obciążonej i członków jej rodziny [6]. Na tej podstawie należy także udzielić informacji o ryzyku przekazania potomstwu krytycznej mutacji oraz o możliwościach zmniejszenia tego ryzyka [7].

### Rekomendacje

1. Każdej osobie podejrzanej o obciążenie dziedzicznym zespołem zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwór należy zapewnić dostęp do konsultacji z zakresu genetyki klinicznej (IV, A).
2. Każdy nosiciel dziedzicznej mutacji (dziecko i osoba dorosła) o zwiększonym ryzyku zachorowania na nowotwór powinien otrzymać ustną oraz pisemną informację o ryzyku przekazania potomstwu krytycznej mutacji oraz możliwościach zmniejszenia go poprzez zapłodnienie pozaustrojowe z genetyczną diagnostyką preimplantacyjną (IV, A).

## Poradnictwo dotyczące ochrony płodności

Wszyscy chorzy na nowotwory, będący w wieku rozrodczym, niezależnie od płci, rodzaju nowotworu oraz jego zaawansowania, powinni mieć dostęp do poradnictwa dotyczącego zachowania płodności przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego, a najlepiej zaraz po rozpoznaniu nowotworu.

Rozmowa z chorym oraz ewentualnie jego partnerem powinna uwzględniać indywidualną sytuację chorego, jego plany prokreacyjne, posiadanie partnera oraz możliwe obciążenie genetyczne. Choremu należy przedstawić informacje dotyczące możliwości zachowania płodności, optymalnego momentu na podjęcie próby poczęcia, przebiegu ciąży oraz wpływu leczenia onkologicznego na przyszłe potomstwo. Poradę należy zaproponować także chorym, którzy w chwili rozpoznania nowotworu nie planują posiadania dzieci w przyszłości. Indywidualne postępowanie ustala zespół interdyscyplinarny złożony z onkologa, specjalisty medycyny rozrodu oraz psychologa [8, 9].

### Rekomendacje

1. Każdego chorego na nowotwór, będącego w wieku rozrodczym, niezależnie od płci oraz rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego należy poinformować o związanym z tym ryzyku upośledzenia funkcji rozrodczych oraz udzielić porady specjalisty medycyny rozrodu na temat możliwości zmniejszenia tego ryzyka (III, A).
2. Poradnictwo dotyczące zabezpieczenia płodności powinno uwzględniać indywidualną sytuację chorego, jego płeć, wiek, rodzaj oraz stopień zaawansowania nowotworu, rodzaj planowanego leczenia, ewentualne obciążenie genetyczne oraz plany prokreacyjne (III, A).
3. Informację na temat zabezpieczenia płodności należy przekazać choremu w formie ustnej i pisemnej, a jego decyzję odnotować w dokumentacji medycznej (IV, A).

## Gonadotoksyczność leczenia onkologicznego

Gonadotoksyczny efekt standardowego leczenia przeciwnowotworowego u kobiet i mężczyzn jest dość dobrze poznany. Mniej natomiast wiadomo o ryzyku związanym z nowymi metodami leczenia.

### Chirurgia

#### Leczenie chirurgiczne kobiet

Zabiegi chirurgiczne stosowane w leczeniu nowotworów ginekologicznych mają bezpośredni wpływ na potencjał rozrodczy kobiet [10–12]. Jedynym sposobem na posiadanie potomstwa u pacjentek po histerektomii jest zastosowanie surogacji, jednak ta metoda nie jest w Polsce prawnie dostępna.

#### *Leczenie oszczędzające płodność w raku jajnika i guzach jajnika o granicznej złośliwości*

Zachowanie płodności polegające na jednostronnym usunięciu przydatków z zachowaniem macicy jest możliwe u chorych na raka jajnika w stopniu IA lub IC1, *low grade* typu surowiczego lub endometrialnego, lub typu śluzowego z rozprężającym wzrostem [13].

Zachowanie macicy z jednostronnym wycięciem przydatków można także rozważyć u wybranych, młodszych pacjentek w stadium IB z niskim ryzykiem naciekania i prawidłowym wynikiem biopsji endometrium, jednak dane dotyczące tego postępowania są skąpe. W guzach o granicznej złośliwości (*borderline*) i raku śluzowym w stopniu IA stosuje się wycięcie jednego jajnika. W stopniu IB, gdy guzy występują w obu jajnikach, można rozważyć wyłuszczenie guza z jednego lub nawet z obu jajników [14].

#### *Leczenie oszczędzające płodność w raku endometrium*

Leczenie oszczędzające płodność można zastosować u chorych na atypową hiperplazję/śródnabłonkową neoplazję endometrium lub raka endometrium typu endometrioidalnego w stopniu zróżnicowania G1. U tych pacjentek należy wykonać łyżeczkowanie jamy macicy lub histeroskopową biopsję endometrium oraz zastosować octan medroksyprogesteronu (400–600 mg/dobę) lub octan megestrolu (160–320 mg/dobę). Można również rozważyć leczenie z zastosowaniem wkładki domacicznej uwalniającej lewonorgestrel z analogami hormonu uwalniającego gonadotropinę lub bez nich. Po 6 miesiącach należy wykonać łyżeczkowanie jamy macicy, histeroskopię oraz badanie obrazowe. Brak odpowiedzi na leczenie jest wskazaniem do standardowego zabiegu chirurgicznego. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie możliwa jest próba zajścia w ciążę. U pacjentek odpowiadających na leczenie, które chciałyby opóźnić zajście w ciążę, należy rozważyć leczenie podtrzymujące. Jeśli nie wykonano histerektomii, należy przeprowadzać ocenę kliniczną co 6 miesięcy. Po zrealizowaniu przez chorą planów prokreacyjnych zaleca się wykonanie histerektomii z usunięciem jajników i jajowodów; oszczędzenie jajników jest dyskusyjne [15].

#### *Leczenie oszczędzające płodność w raku szyjki macicy*

Leczenie oszczędzające płodność można zastosować u chorych na raka płaskonabłonkowego lub gruczolakoraka szyjki macicy o wymiarze do 2 cm. Nie jest ono zalecane w rzadkich, bardziej złośliwych podtypach histologicznych, na przykład nowotworach neuroendokrynnych i gruczolakorakach niezwiązanych z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*). W przypadku wyboru tego postępowania pierwszym etapem powinna być ocena węzła wartowniczego. U pacjentek w stadium T1a1 i T1a2 N0 można wykonać konizację i prostą trachelektomię. Radykalną trachelektomię (typ A) można rozważyć w stadium T1a1 i T1a2 N0 z naciekaniem przestrzeni naczyniowych. Radykalną trachelektomię (typ B) należy wykonać w stadium T1b1 N0 ze zmianą  $\leq 2$  cm i naciekaniem przestrzeni naczyniowych. Nie ma potrzeby przeprowadzania rutynowej histerektomii po zakończeniu planów rozrodczych [16].

#### **Leczenie chirurgiczne mężczyzn**

Jednostronną orchidektomię stosuje się rutynowo jako pierwszy etap leczenia pierwotnych nowotworów jąder. Resekcja zaotrzewnowych węzłów chłonnych, prostatektomia, cystektomia, wytrzewienie miednicy, resekcja dolnego przedniego odcinka okrężnicy lub jakakolwiek podobna głęboka operacja miednicy może spowodować uszkodzenie nasieniowodów, przewodu wytryskowego lub pęcherzyków nasiennych, które łącznie składają się na układ przewodów wyprowadzających jądra. Procedury te mogą również powodować uszkodzenie nerwu jamistego z zaburzeniami erekcji, uszkodzenie nerwów autonomicznych z zaburzeniami wytrysku oraz fizyczne przerwanie lub niedrożność drogi wyprowadzania nasienia, a także zaburzenia erekcji i/lub funkcji nerwów autonomicznych [17].

#### **Rekomendacje**

1. U wszystkich kobiet w wieku rozrodczym, rozpoczynających leczenie, należy w ramach wielodyscyplinarnego zespołu indywidualnie ocenić ryzyko utraty płodności (IV, A).
2. Leczenie chirurgiczne z zachowaniem płodności można rozważyć u chorych na raka jajnika w stopniu zaawansowania IA lub IC1, *low grade* typu surowiczego, endometrialnego lub śluzowego z rozprężającym typem wzrostu (III, C).
3. Leczenie oszczędzające płodność można zastosować u chorych na atypową hiperplazję/śródnabłonkową neoplazję endometrium lub raka endometrium typu endometrioidalnego w stopniu zróżnicowania histologicznego G1 (III, C).
4. Leczenie z zachowaniem płodności można rozważyć u chorych na raka płaskonabłonkowego lub gruczolakoraka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV o wymiarze do 2 cm, z ujemnymi marginesami i cechą N0 (III, C).
5. Przed każdą operacją jąder lub innym zabiegiem chirurgicznym w obrębie miednicy należy rozważyć kriokonserwację plemników (III, A).

#### Radioterapia

Komórki rozrodcze są szczególnie wrażliwe na promieniowanie jonizujące. Nawet niewielkie dawki radioterapii zmniejszają liczbę męskich i żeńskich komórek rozrodczych oraz mogą spowodować zmiany mutagenne. Efekt uszkadzający jest zależny od wyjściowej jakości komórek rozrodczych, dawki napromieniania, frakcjonowania i napromienianego obszaru (tab. 1). Dawka  $> 0,2$  Gy obejmująca gonady upośledza spermatogenezę, a  $> 4$  Gy powoduje nieodwracalne zmiany. Przy dawkach od 1 do 2 Gy można się spodziewać powrotu spermatogenezy po około 1 do 3,5 roku [18]. Pojedyncza dawka jest bardziej gonadotoksyczna niż kilka mniejszych frakcji [19]. Napromienianie zaotrzewnowych węzłów chłonnych powoduje rozproszenie części dawki na okolicę jąder, co uzasadnia ich osłanianie [20].

Tabela 1. Ryzyko gonadotoksyczności po radioterapii w zależności od zastosowanej dawki i wieku u kobiet

Całkowita dawka i obszar napromieniania	Ryzyko gonadotoksyczności w okresie przedpokwitaniowym	Ryzyko gonadotoksyczności u kobiet w wieku 15–40 lat	Ryzyko gonadotoksyczności u kobiet w wieku > 40 lat
< 6 Gy na jamę brzuszną/miednicę	Umiarkowane	Brak	Brak
15 Gy na jamę brzuszną/miednicę	Wysokie	Niskie	Umiarkowane
25–50 Gy na jamę brzuszną/miednicę	Wysokie	Umiarkowane	Wysokie
50–80 Gy na jamę brzuszną/miednicę	Wysokie	Umiarkowane	Wysokie
Napromienianie OUN oraz rdzenia kręgowego	Umiarkowane	Umiarkowane	Umiarkowane
Napromienianie całego ciała	Wysokie	Wysokie	Wysokie

OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Podanie dawki 2 Gy na obszar jajników przyspiesza atreję pęcherzyków i zmniejsza ich pulę. W wieku 15 lat trwałą sterylizację powoduje dawka 16 Gy, natomiast w wieku 30 lat — 12 Gy. Radioterapia na obszar miednicy prowadzi do nieprawidłowego rozwoju, wzrastania i zaburzeń troficznych macicy, pochwy i jajników [21]. Napromienianie wpływa także na elastyczność macicy, co może prowadzić do nieprawidłowego przebiegu ciąży (poronienia, nieprawidłowego rozwoju łożyska, przedwczesnego porodu czy pęknięcia macicy), natomiast u dziewczynek może powodować nieprawidłowy rozwój macicy.

W przypadku napromieniania całego ciała przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych ryzyko przedwczesnej niewydolności jajników i jąder sięga 90% i jest w większości przypadków nieodwracalne [22].

Napromienianie mózgowia może spowodować wtórny hipogonadyzm; dawki 30–40 Gy u 80% chorych prowadzą do wtórnej niewydolności jajników i jąder. Uszkodzenie komórek przysadki może być istotną przyczyną nieprawidłowego wydzielania hormonu wzrostu, hormonów płciowych oraz hormonów kory nadnerczy i tarczycy. Konsekwencją napromieniania mózgowia może być także hiperprolaktynemia spowodowana niedoborem hamującego neurotransmitera — dopaminy. Dotyczy ona 20–50% kobiet oraz około 5% dzieci i na ogół przebiega bezobjawowo [23–24].

Napromienianie okolicy tarczycy może powodować zaburzenia gospodarki hormonalnej, zaburzając cykl menstruacyjny.

### Rekomendacje

1. Niezależnie od zaplanowanej dawki radioterapii obejmującej okolice jąder, przed jej rozpoczęciem zaleca się zabezpieczenie nasienia (III, A).
2. U chorych napromienianych na obszar miednicy należy zastosować osłonę jąder (III, A).

3. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem radioterapii należy rozważyć transpozycję jajników oraz zamrożenie oocytów, zarodków lub fragmentów jajnika (III, A).
4. U chorych otrzymujących napromienianie całego ciała należy rozważyć jedną z dostępnych metod ochrony płodności (III, A).
5. W związku z ryzykiem wtórnego hipogonadyzmu wskazane jest zastosowanie jednej z dostępnych metod ochrony płodności przed rozpoczęciem napromieniania mózgowia (III, A).

### Chemioterapia

Leki cytotoksyczne mogą uszkadzać funkcję gonad i zmniejszać płodność u dzieci oraz osób w wieku rozrodczym [25–28]. Wywołane chemioterapią zaburzenia płodności u kobiet najczęściej przejawiają się brakiem miesiączki w różnym czasie po jej zakończeniu, ewentualnie w połączeniu z pomenopauzalnym stężeniem hormonów [27].

W raku piersi brak miesiączki występuje u około 80% chorych otrzymujących skojarzenie docetakselu i cyklofosfamidu lub doksorubicyny i cyklofosfamid, a następnie taksoid. Jednocześnie dochodzi do głębokiego i długotrwałego obniżenia stężenia hormonu anty-Muellerowskiego (AMH, *anti-Mullerian hormone*) [29, 30]. Stosowane w raku piersi schematy chemioterapii z „zagęszczeniem” dawki (*dose-dense*) nie zwiększają ryzyka zatrzymania miesiączki w porównaniu ze standardowym schematem [31].

W chłoniaku Hodgkina przedwczesna niewydolność jajników pod wpływem chemioterapii występuje u około 40% kobiet. U kobiet w wieku 15–40 lat skumulowane ryzyko przedwczesnej niewydolności jajników po leczeniu z udziałem i bez udziału leków alkilujących wynosi odpowiednio 60% i 3–6% [32]. U chorych na chłoniaki nieziarnicze, otrzymujących schematy CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)

lub CHOPE3 (CHOP + etopozyd), stwierdzono wcześniejszą menopauzę i obniżenie stężenia AMH [33]. Azoospermie, czasem powodującą trwałą bezpłodność, obserwowano u ponad 90% stosujących prokarbazynę [34]. Mniej gonadotoksyczny jest schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) [35].

U chorych na nowotwory hematologiczne poddawanych przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych stosuje się schematy kondycjonujące zawierające wysokie dawki leków alkilujących. Prowadzi to do przedwczesnej niewydolności gonad u większości kobiet i mężczyzn. Głównymi predyktorami powrotu czynności jajników są wiek pacjentek w momencie przeszczepienia szpiku, stężenie AMH oraz liczba cykli chemioterapii [36].

Dane na temat wpływu chemioterapii na płodność u chorych na raka jajnika są ograniczone. W małej grupie pacjentów otrzymujących w większości pochodne platyny w monoterapii nie zaobserwowano zaburzeń czynności jajników [37]. Z kolei u chorych na nienabłonkowe nowotwory jajnika, otrzymujących schematy BEP (etopozyd, cisplatyna, bleomycyna) lub EP (etopozyd, cisplatyna), częściej dochodziło do zatrzymania miesiączki i wcześniejszej menopauzy [37].

Schematy chemioterapii stosowane w raku jelita grubego mają niewielki wpływ na płodność. Nie ma danych na temat ryzyka gonadotoksyczności taksoidów czy fluorouracylu u mężczyzn [25].

W tabeli 2 przedstawiono ryzyko zaburzeń gonadotoksyczności u kobiet w zależności od schematu chemioterapii.

Tabela 2. Ryzyko gonadotoksyczności leczenia przeciwnowotworowego u kobiet [opracowano na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE, *European Society of Human Reproduction and Embryology*)]

Stopecien ryzyka braku miesiączki po leczeniu onkologicznym	Rodzaj terapii
Wysokie ryzyko (> 80%)	Schematy zawierające cyklofosfamid (z antracyklinami i/lub taksoidami: tylko (F)EC/(F)AC lub następnie T lub P; TC) u chorych na raka piersi w wieku ≥ 40 lat Schematy kondycjonujące do przeszczepu HSC z cyklofosfamidem i/lub TBI u chorych na nowotwory hematologiczne Radioterapia okolicy jamy brzusznej i miednicy z objęciem jajników
Pośrednie ryzyko (40–60%)	Schematy zawierające cyklofosfamid (z antracyklinami i/lub taksoidami: tylko (F)EC/(F)AC lub następnie T lub P; TC) u chorych na raka piersi w wieku 30–39 lat Schematy oparte na lekach alkilujących (np. MOPP, BEACOPP, CHOP, CHOPE) u chorych na chłoniaki
Niskie ryzyko (< 20%)	Schematy zawierające cyklofosfamid (z antracyklinami i/lub taksoidami: tylko (F)EC/(F)AC lub następnie T lub P; TC) u chorych na raka piersi w wieku ≤ 30 lat Schematy oparte na lekach niealkilujących (np. ABVD lub EBVP) u chorych na chłoniaki w wieku ≥ 32 lat BEP/EP u chorych na nienabłonkowe nowotwory jajników FOLFOX, XELOX lub kapecytabina u chorych na raka jelita grubego Chemioterapia wielolekowa (EMA-CO i schematy oparte na pochodnych platyny), stosowane w ciężkiej chorobie trofoblastycznej Jod radioaktywny ( <sup>131</sup> I) u chorych na raka tarczycy
Bardzo niskie lub brak ryzyka	Alkaloidy <i>Vinca</i> Leki celowane (trastuzumab, lapatynib i rytuksymab) Tamoksyfen, analogi GnRH, inhibitory aromatazy, octan medroksyprogesteronu, megestrol Schematy chemioterapii oparte na lekach niealkilujących (np. ABVD lub EBVP) u chorych na chłoniaki w wieku < 32 lat Metotreksat stosowany w monoterapii
Nieznane ryzyko	Chemioterapia zawierająca pochodne platyny i taksoidy u chorych na nowotwory ginekologiczne i raka płuca Większość terapii celowanych (przeciwciała monoklonalne, inhibitory PARP, inhibitory CDK4/6, inhibitory kinazy tyrozynowej) oraz immunoterapia

(F)EC/(F)AC — 5-fluorouracyl, epirubicyna/doksorubicyna, cyklofosfamid; ABVD — doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; analog GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) — analog hormonu uwalniającego gonadotropinę; BEACOPP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, bleomycyna, etopozyd, prokarbazyna, prednizon; BEP — etopozyd, cisplatyna, bleomycyna; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CHOPE — CHOP, etopozyd; EBVP — epirubicyna, bleomycyna, winblastyna, prednizon; EMA-CO — etopozyd, aktynomycyna D, metotreksat, a następnie cyklofosfamid i winkrystyna; EP — etopozyd, cisplatyna; FOLFOX — 5-fluorouracyl, oksaliplatyna; HSC — hematopoetyczne komórki macierzyste; MOPP — mechlorektamina, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon; P — paklitaksel; PARP — *poly-(ADP-ribose) polymerase*; T — docetaksel; TBI — napromienianie całego ciała; XELOX — kapecytabina, oksaliplatyna

Tabela 3. Ryzyko niepłodności w zależności od rodzaju nowotworu i leczenia u dzieci

Niskie ryzyko (< 20%)	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko (> 80%)
Ostra białaczka limfoblastyczna	Ostra białaczka szpikowa	Napromienianie całego ciała
Mięsaki tkanek miękkich w I stadium	<i>Hepatoblastoma</i>	Radioterapia miednicy lub jąder
Guzy germinalne (bez radioterapii i z zachowaniem gonady)	Mięsak Ewinga bez przerzutów	Chemioterapia kondycjonująca przed przeszczepem szpiku/komórek macierzystych
<i>Retinoblastoma</i>	<i>Osteosarcoma</i>	Chłoniak Hodgkina (z zastosowaniem leków alkilujących)
Guzy mózgu (chirurgia +/- radioterapia < 24 Gy)	Guzy mózgu, radioterapia rdzenia, mózgu > 24 Gy	Mięsaki tkanek miękkich w stopniu IV
	Mięsaki tkanek miękkich w stopniu II–III	Mięsak Ewinga z przerzutami
	Chłoniaki niezrnowodniowe	
	Chłoniak Hodgkina	

W tabeli 3 przedstawiono grupy ryzyka niepłodności po leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie.

### Rekomendacje

1. Z uwagi na gonadotoksyczność chemioterapii przed jej rozpoczęciem wskazane jest zastosowanie jednej z metod ochrony płodności (III, A).
2. Metodami zabezpieczenia płodności o udowodnionej skuteczności są mrożenie komórek jajowych, zarodków lub tkanki jajnika (II, A).
3. W trakcie chemioterapii wskazane jest stosowanie niehormonalnej lub barierowej antykoncepcji (II, A).

### Hormonoterapia

Hormonoterapię stosuje się rutynowo u chorych na wczesnego oraz zaawansowanego raka piersi, raka gruczołu krokowego i niektóre nowotwory ginekologiczne.

U chorych na hormonowrażliwego raka piersi, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, stosuje się przez 5–10 lat pooperacyjną hormonoterapię. U chorych w okresie rozrodczym najczęściej stosuje się tamoksyfen lub inhibitory aromatazy w połączeniu z analogami gonadoliberyny lub wyłącznie tamoksyfen. Tamoksyfen często prowadzi do zaburzeń miesiączkowania, ale nie wpływa na stężenie AMH [38–40]. Dane dotyczące wpływu tego leku na przebieg ciąży oraz zdrowie poczętych w trakcie terapii dzieci są sprzeczne. Ponieważ tamoksyfen może zwiększać ryzyko poronienia oraz wystąpienia wad rozwojowych (m.in. malformacje twarzoczaszki, wady narządów płciowych), w trakcie terapii oraz 3 miesiące po jej zakończeniu wskazane jest stosowanie antykoncepcji niehormonalnej lub barierowej [41–43]. Analogi gonadoliberyny u około 85% chorych powodują czasowe zahamowanie funkcji jajników [44]. Powrót miesiączek następuje u 90% chorych do 40. roku życia i znacznie rzadziej u kobiet starszych [45].

Dotychczas nie stwierdzono gonadotoksycznego działania tamoksyfenu i inhibitorów aromatazy

w połączeniu z analogiem gonadoliberyny. Wieloletnia hormonoterapia odsuwa jednak moment zajścia w ciążę, dlatego przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorzystanie z porady dotyczącej zabezpieczenia płodności. Istnieją dwie metody zwiększające szansę na ciążę: zabezpieczenie komórek jajowych, zarodków lub tkanki jajnika przed rozpoczęciem leczenia lub czasowe przerwanie terapii hormonalnej i podjęcie w tym czasie próby zajścia w ciążę. Bezpieczeństwo takiego postępowania oceniono w badaniu z udziałem 518 chorych na hormonozależnego raka piersi w wieku do 42 lat [46]. Po 18–30 miesiącach stosowania pooperacyjnej hormonoterapii przerywano ją na okres do 2 lat w celu próby zajścia w ciążę, po czym kontynuowano leczenie do pierwotnie zakładanego czasu trwania. Wstępne wyniki badania wskazują, że przerwa w hormonoterapii nie zwiększa ryzyka nawrotu nowotworu, wskazana jest jednak dalsza obserwacja chorych.

Ciąża po leczeniu raka piersi, także wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych, nie pogarsza rokowania ani nie wpływa na stan zdrowia urodzonego dziecka [46].

### Rekomendacje

1. Hormonoterapia nie ma działania gonadotoksycznego, jednak ze względu na wieloletni czas trwania opóźnia zajście w ciążę. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest skorzystanie z porady i podjęcie działań w kierunku utrzymania płodności (II, C).
2. Metodami zabezpieczenia płodności o udowodnionej skuteczności są mrożenie komórek jajowych, zarodków lub tkanki jajnika (II, A).
3. W trakcie uzupełniającej hormonoterapii wskazane jest stosowanie niehormonalnej lub barierowej antykoncepcji (II, A).
4. Zajście w ciążę jest bezpieczne podczas zaplanowanej przerwy w hormonoterapii (II, C).

## Leczenie ukierunkowane molekularnie

Istnieje niewiele danych na temat gonadotoksyczności wywołanej przez leki ukierunkowane molekularnie [25]. U chorych na HER2-dodatniego raka piersi nie stwierdzono wpływu trastuzumabu, lapatynibu i T-DM1 (trastuzumab emtanzyna) na czynność gonad [47–49]. Mniej wiadomo na temat efektu gonadotoksycznego działania inhibitorów *poly-(ADP-ribose) polymerase* (PARP), inhibitorów *cyclin-dependent kinase* (CDK 4/6) i leków celowanych stosowanych u chorych na czerniaka. W badaniach na zwierzętach obserwowano zwyrodnienie jąder u samców szczurów pod wpływem inhibitorów BRAF — dabrafenibu, enkorafenibu, kobimetynibu oraz zmniejszoną liczbę komórek jajowych u samic szczurów, którym podano dabrafenib, trametynib, kobimetynib [50].

Niektóre dane wskazują, że inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) mogą niekorzystnie wpływać na dojrzewanie oocytów i plemników, czynność gonad i płodność. Leczenie imatynibem zaburza czynność jajników, niemniej w trakcie terapii tym lekiem obserwuje się spontaniczne ciąże, zalecane jest zatem stosowanie skutecznej antykoncepcji. Dane dotyczące wpływu imatynibu na płodność mężczyzn są niejednoznaczne. U ponad 90% pacjentów stosujących ten lek obserwowano przejściowe obniżenie stężenia testosteronu, a u 20% wystąpiła ginekomastia [51].

U kobiet otrzymujących radiojod ( $^{131}\text{I}$ ) po leczeniu operacyjnym z powodu raka tarczycy z wysokim ryzykiem nawrotu w ciągu roku obserwowano obniżone stężenie AMH [52, 53].

### Rekomendacje

- Większość terapii celowanych nie ma działania gonadotoksycznego, jednak dane na ten temat są skąpe. Chorych należy zatem poinformować o potencjalnym ryzyku zaburzeń płodności oraz zalecić skorzystanie z metod jej zabezpieczenia (IV, B).
- W trakcie leczenia celowanego oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu wskazane jest stosowanie antykoncepcji (IV, A).

## Immunoterapia

W jajnikach i jądrach fizjologiczna ekspresja białka programowanej śmierci typu 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*) i jego liganda (PD-L1, *programmed death ligand 1*) jest niska. Stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoints inhibitors*) może prowadzić do różnych zaburzeń hormonalnych, między innymi pierwotnego i wtórnego hipogonadyzmu oraz wtórnych zaburzeń seksualnych i spadku libido [54]. Dotychczas nie określono bezpośredniego wpływu ICI na rezerwę jajnikową oraz potencjał rozrodczy mężczyzn, ale pojedyncze doniesienia

wskazują na autoimmunologiczne uszkodzenie jąder prowadzące do azoospermii [55].

W łożysku występuje silna ekspresja PD-L1, ale nie wykazano bezpośredniego teratogenego wpływu ICI na płód. Aktywowana odpowiedź immunologiczna może prowadzić do poronienia, hamować wzrost płodu lub powodować działania niepożądane o podłożu immunologicznym u płodu lub matki. Z tego powodu nie zaleca się stosowania ICI u kobiet ciężarnych [55]. U ciężarnych chorych w stadium rozsiewu nowotworu (np. czerniaka) decyzje należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę dynamikę choroby i możliwości jej leczenia.

Pobudzenie układu odpornościowego kobiety, nawet przez wiele miesięcy po zakończeniu terapii, może zmniejszyć tolerancję immunologiczną na rozwijający się płód lub spowodować niepowodzenie rozrodu w przyszłości. Z tego powodu w trakcie terapii oraz przez 5 miesięcy po jej zakończeniu zaleca się stosowanie antykoncepcji [56].

### Rekomendacje

- Przed rozpoczęciem immunoterapii zaleca się skorzystanie z poradnictwa dotyczącego zabezpieczenia płodności (IV, C).
- Nie zaleca się stosowania immunoterapii u kobiet ciężarnych (IV, C).
- Podczas immunoterapii oraz przez 5 miesięcy po jej zakończeniu zaleca się stosowanie antykoncepcji (IV, C).

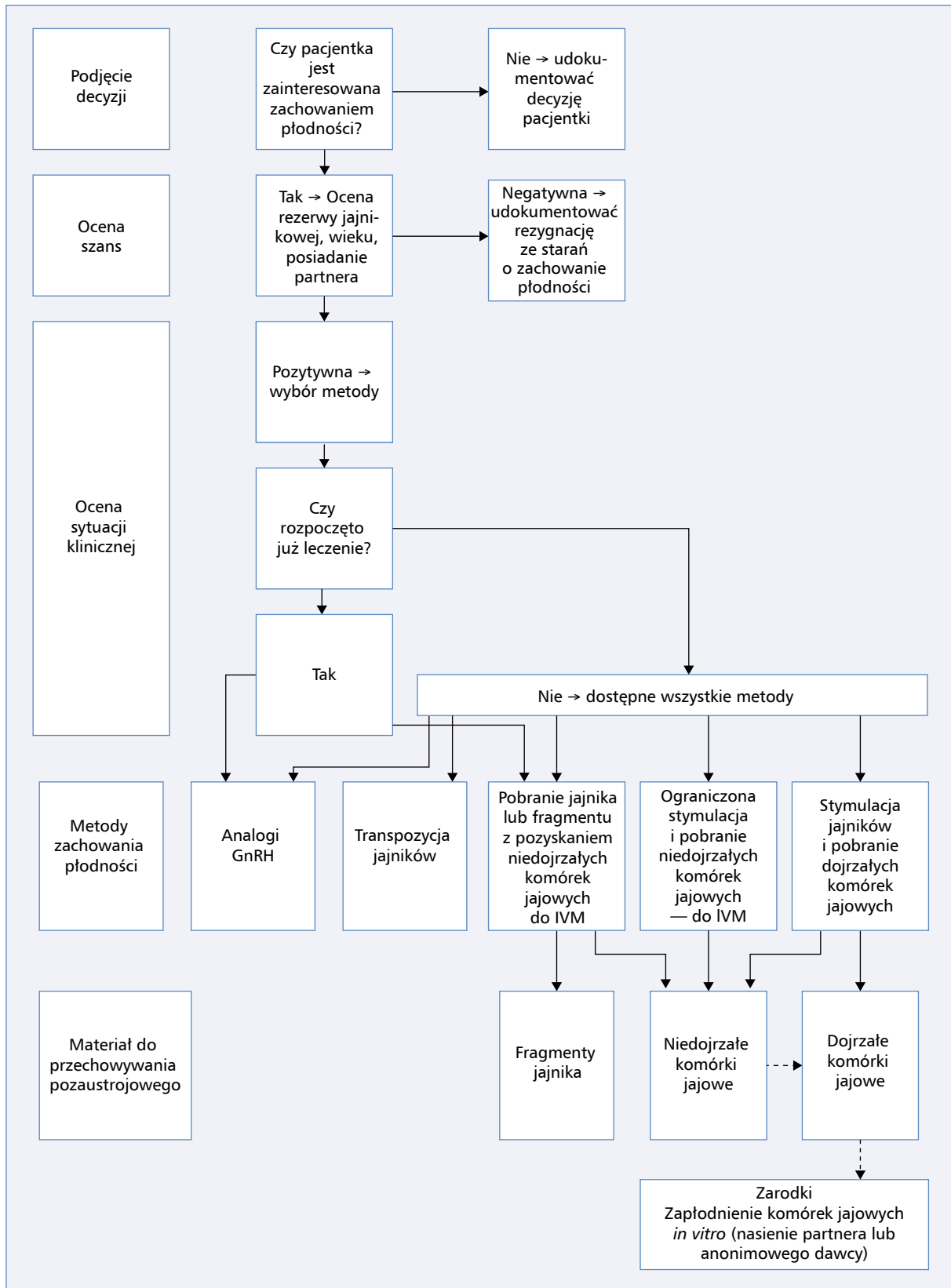
## Metody ochrony płodności u kobiet

Wraz z rosnącą zachorowalnością na nowotwory, także wśród kobiet w wieku rozrodczym oraz coraz późniejszym porodem pierwszego dziecka, rośnie liczba kobiet z rozpoznaniem nowotworu, które planują założyć lub powiększyć rodzinę. Zabezpieczenie płodności powinno stanowić integralną część opieki onkologicznej.

Przy wyborze metody ochrony płodności należy uwzględnić potencjał rozrodczy pacjentki i jej oczekiwania, sytuację kliniczną oraz posiadanie partnera. Decyzję powinna podjąć pacjentka, ewentualnie w porozumieniu z partnerem, po uzyskaniu pełnej informacji na ten temat od zespołu złożonego z onkologa, lekarza medycyny rozrodu, psychologa oraz, w razie potrzeby, genetyka. Schemat podejmowania decyzji dotyczącej wyboru metody lub metod zabezpieczenia płodności przedstawiono na rycinie 1.

### Farmakologiczna supresja jajników

Supresję jajników za pomocą analogów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) można zastosować w każdym przypadku zagrożenia utraty płodności pod wpływem



Rycina 1. Algorytm postępowania w celu zachowania płodności u kobiet; GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) — hormon uwalniający gonadotropiny; IVM (*in vitro maturation*) — dojrzewanie *in vitro*

chemioterapii. Mimo że ochronny mechanizm działania tych leków nie został w pełni wyjaśniony, ich skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w kilku badaniach klinicznych z losowym doborem chorych [57–58].

Większość badań dotyczyła chorych na raka piersi. W metaanalizie opublikowanej w 2018 roku wykazano, że zastosowanie analogów GnRH w trakcie chemioterapii zwiększało blisko 2-krotnie szansę na zajście w ciążę [59]. Uzyskanie ciąży w zakresie 5–10% pozwala jednak ocenić tę metodę u chorych na raka piersi jako uzupełniającą, ale niewystarczającą do zachowania płodności. Ochronnego efektu GnRH nie stwierdzono u chorych na chłoniaki [60]. Natomiast u chorych na nowotwory jajnika analogi GnRH stosowane łącznie z chemioterapią zmniejszały ryzyko niewydolności jajników [61].

Transpozycja jajników przed rozpoczęciem radioterapii

Dowody naukowe na skuteczność transpozycji jajników oparte są na niewielkich badaniach retrospektywnych. Transpozycję jajników przed planowaną radioterapią należy wykonać w sposób minimalnie inwazyjny. W wybranych sytuacjach alternatywą może być osłanianie jajników w trakcie napromieniania.

Zamrożenie tkanki jajnika

Mrożenie tkanki jajnika jest w Polsce nadal procedurą doświadczalną. Zaletą autotransplantacji tkanki jajnika jest przywrócenie jego naturalnych funkcji i prawidłowej gospodarki hormonalnej oraz możliwość uzyskania ciąży w naturalny sposób. Dodatkowo metodę tę można zastosować u osób, które już rozpoczęły chemioterapię. W takiej sytuacji nie zaleca się jednak stymulacji i pobierania dojrzałych komórek jajowych ze względu na ryzyko uszkodzenia ich materiału genetycznego podczas chemioterapii. Ponieważ aktywność tkanki jajnika musi być utrzymana przez dłuższy czas, nie zaleca się jej zamrażania przy użyciu witrifikacji, lecz w sposób powolny [62].

Zamrożenie komórek jajowych (lub zarodków)  
— stymulacja owulacji i pobranie komórek jajowych

Najczęściej stosowaną i najskuteczniejszą metodą ochrony płodności jest stymulacja owulacji oraz pobranie komórek jajowych i ich zamrożenie lub zapłodnienie pozaustrojowe i zamrożenie zarodków. W przypadku nowotworów hormonozależnych można zastosować stymulację z użyciem inhibitora aromatazy lub progesteronu. Skuteczność metody zależy w dużym stopniu od wieku pacjentki i jej rezerwy jajnikowej (zapasu dostępnych komórek jajowych), ocenianej na podstawie pomiaru stężenia AMH w surowicy oraz liczby pęcherzyków antralnych w ultrasonograficznie uwidocznionych jajnikach.

Dojrzewanie komórek jajowych *in vitro* (IVM)

W trakcie przygotowywania do mrożenia tkanki jajnika można z niej pobrać niedojrzałe komórki jajowe i następnie przygotować do dojrzewania *in vitro* (IVM, *in vitro maturation*), przy czym metoda ta ma charakter doświadczalny.

#### Rekomendacje:

1. Przed gonadotoksycznym leczeniem onkologicznym zaleca się ocenę stężenia AMH (najlepiej po odstawieniu jakichkolwiek leków wpływających na stężenie hormonów płciowych czy antykoncepcyjnych) (III, A).
2. U chorych na raka piersi, niezależnie od jego podtypu, w trakcie chemioterapii zaleca się stosowanie analogów GnRH. Leków tych nie należy rutynowo stosować u chorych na inne nowotwory niż rak piersi (I, A).
3. U kobiet z wystarczającą rezerwą jajnikową i bez ryzyka przerzutów do jajników przed radioterapią okolicy miednicy można zastosować transpozycję jajników, a u wybranych chorych osłonę gonad (IV, C).
4. U kobiet narażonych na gonadotoksyczne skutki leczenia można dodatkowo rozważyć zamrożenie tkanki jajnika (II, A). Do względnych przeciwwskazań należą: ograniczona rezerwa jajnikowa, wiek > 36 lat (III, B) oraz nowotwory hematologiczne, nowotwory miednicy oraz inne nowotwory, z wysokim ryzykiem przerzutów do gonad (III, A). Mrożenie tkanki jajnika jest najskuteczniejszą metodą ochrony płodności u kobiet, które już rozpoczęły chemioterapię lub jeżeli od rozpoczęcia chemioterapii minęło mniej niż 6 miesięcy (IV, A).
5. Jeżeli rozpoczęcie leczenia onkologicznego można odroczyć o około 2 tygodnie, podstawową metodą ochrony płodności jest pobranie i zamrożenie komórek jajowych (II, A).
6. Chorej posiadającej partnera można zaproponować mrożenie zarodków z ewentualnym jednoczesnym zamrożeniem komórek jajowych i zarodków (IV, A).
7. Jeżeli konieczne jest szybkie rozpoczęcie leczenia onkologicznego, stymulację należy rozpocząć niezależnie od fazy cyklu miesięczkowego. Wielokrotne stymulacje umożliwiają uzyskanie większej liczby komórek jajowych w krótszym czasie (III, A). W nowotworach hormonozależnych można zastosować stymulację z użyciem inhibitora aromatazy lub progesteronu (III, A).

#### Metody ochrony płodności u mężczyzn

Konsekwencją nowotworu, radioterapii, leczenia systemowego czy leczenia chirurgicznego może być przejściowa lub trwała męska bezpłodność [63–64]. Wznowienie spermatogenezy zależy od rodzaju leczenia,

jego intensywności oraz osobniczej wrażliwości pacjenta. Ważne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia — najlepiej po postawieniu rozpoznania — zespół lekarski, z udziałem specjalisty medycyny rozrodu przedstawił pacjentowi możliwości zachowania płodności [65].

Najskuteczniejszą metodą zmniejszenia ryzyka bezpłodności u mężczyzny jest zamrożenie nasienia uzyskanego na drodze masturbacji. Ważne jest, aby zabezpieczyć więcej niż jedną próbkę [66]. Przed zamrożeniem należy pobrać próbkę nasienia do badania wykluczającego nosicielstwo chorób zakaźnych i oceny jego jakości. U wielu chorych jakość nasienia jeszcze przed podjęciem leczenia onkologicznego wyraźnie odbiega od prawidłowych wartości [67]. Szansę na zapłodnienie, nawet przy niewielkiej liczbie męskich komórek rozrodczych, stwarza docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ICSI, *intracytoplasmatic sperm injection*) [66–68].

Pozyskanie plemników może wspomóc zastosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji [69]. Jeśli przyczyną utrudniającą oddanie nasienia są zaburzenia neurologiczne czy psychogenna anejakulacja, można zastosować wibrostymulację prącia, natomiast w przypadku uszkodzenia łuku odruchowego warunkującego ejakulację, nieodzowna może być elektrostymulacja (oba zabiegi są rzadko wykonywane w Polsce) [70, 71]. U mężczyzny z wytryskiem wstecznym próby pozyskania nasienia rozpoczyna się od doustnego podania leków sympatykomimetycznych, antycholinergicznym lub ich kombinacji. Jeśli metody te nie przynoszą efektu, plemniki można pozyskać po masturbacji i uprzedniej alkalizacji moczu [72].

Jeśli plemników nie można pozyskać na drodze masturbacji (np. w wyniku azoospermii lub kryptozoospermii), można pobrać chirurgicznie fragment jądra [73]. Po wyselekcjonowaniu plemniki zamraża się i wykorzystuje do zapłodnienia *in vitro* (IVF/ICSI).

U mężczyzny nie wykazano ochrony płodności pod wpływem analogów gonadoliberyny, zatem stosowanie tej metody jest nieuzasadnione [74].

Szczególną grupę stanowią chorzy na nowotwory hematologiczne lub nowotwory jąder, u których autologiczne przeszczepienie zamrożonych komórek lub tkanek jąder niesie ryzyko rozsiewu nowotworu. Obecnie toczą się badania nad przeszczepianiem allogenicznym komórek lub tkanek jądra oraz hodowli *ex vivo* dojrzałych plemników pozyskanych z komórek macierzystych [68].

### Rekomendacje

1. Przed podjęciem leczenia onkologicznego każdemu mężczyźnie w wieku rozrodczym należy zaproponować zamrożenie nasienia. Najbardziej skuteczną formą jest pozyskanie plemników z ejakulatu (II, A).
2. W wyjątkowych sytuacjach można podjąć próbę chirurgicznego pozyskania plemników z jąder (IV, C).
3. Nie zaleca się stosowania hormonalnej ochrony spermatogenezy (III, B).

### Metody ochrony płodności u dzieci

W krajach wysoko rozwiniętych ponad 80% dzieci chorych na nowotwory udaje się wyleczyć lub uzyskać u nich wieloletnią remisję. U 60–85% ozdrowieńców obserwuje się jednak niepożądane skutki chemio- i/lub radioterapii, w tym uszkodzenie czynności gonad lub niepłodność. Zaburzenia płodności mogą być wynikiem zastosowanej radio- i/lub chemioterapii oraz leczenia chirurgicznego [75].

W zachowaniu płodności u dzieci otrzymujących chemioterapię stosuje się zamrażanie tkanek jajników i jąder, a po osiągnięciu dojrzałości — zamrażanie nasienia oraz komórek jajowych. U dzieci otrzymujących radioterapię stosuje się osłony gonad i transpozycję jajników.

Mrożenie tkanki jąder jest metodą eksperymentalną i znajduje zastosowanie wyłącznie wówczas, kiedy nie można uzyskać próbki nasienia. Mrożenie tkanki jądra może dotyczyć jądra usuniętego w całości lub jego fragmentu. Zwykle preferowany jest fragment jądra pobrany w biopsji otwartej.

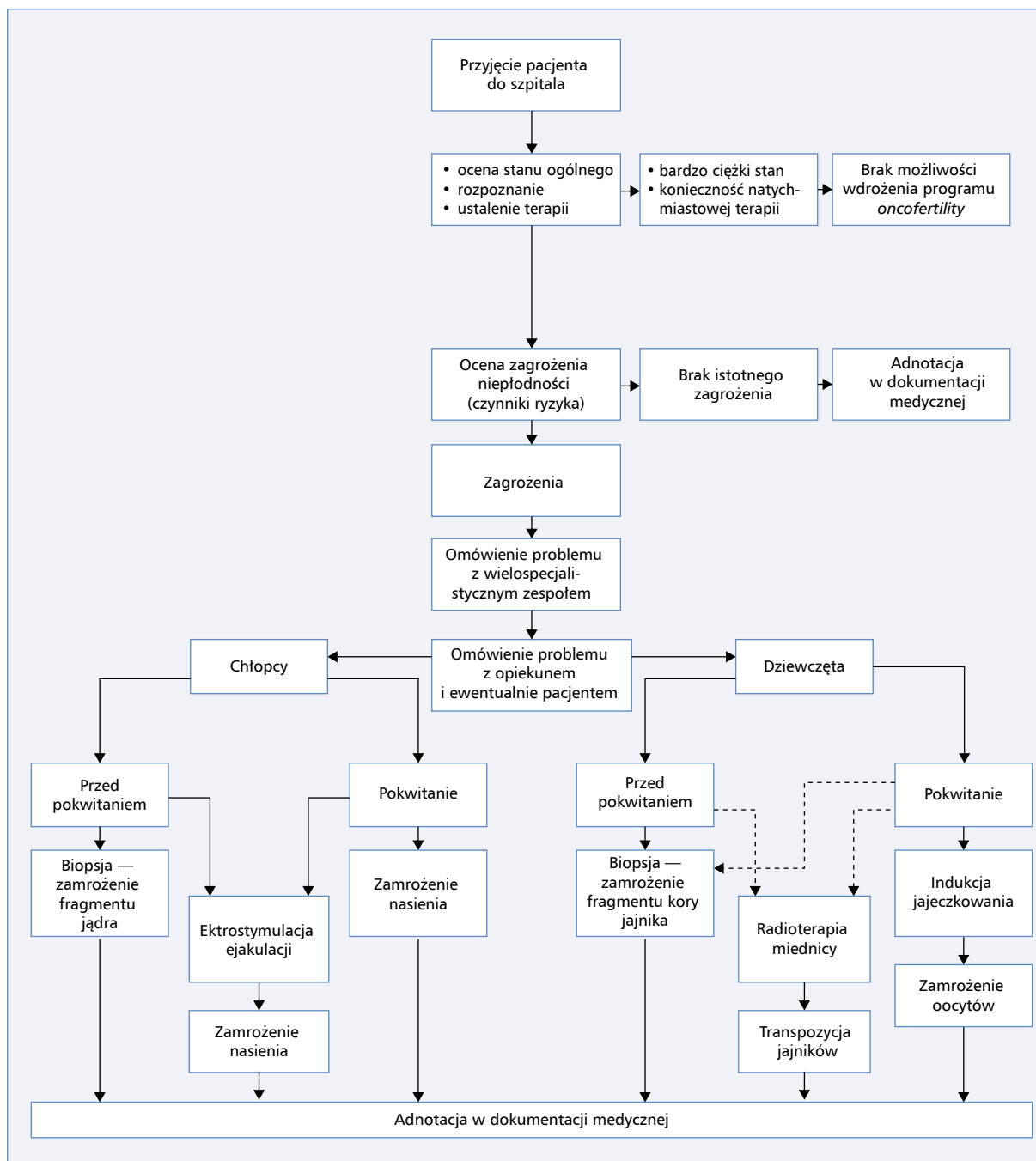
U dziewcząt w wieku przedpokwitaniowym nie można stymulować jajników do wytwarzania dojrzałych komórek jajowych. Z drugiej strony, nie ma jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających możliwość zajścia w ciążę i porodu w wyniku kriokonserwacji tkanki jajnika pobranej w okresie przedpokwitaniowym. Informację taką powinny otrzymać chore oraz ich opiekunowie prawni. Dotyczy to szczególnie nowotworów, które mogą dawać przerzuty do jajników lub, jak w przypadku białaczek, zawierać komórki nowotworowe w mrożonej tkance [76].

W momencie osiągnięcia dojrzałości umożliwiającej uzyskanie komórek jajowych lub plemników postępowanie u dzieci jest takie, jak u dorosłych, z wyjątkiem wykluczenia możliwości wytwarzania zarodków.

Wiek spermarche u chłopców waha się między 10. a 16. rokiem życia — zwykle około 12. roku życia. Nasienie do zamrożenia uzyskiwane jest poprzez masturbację, po uzyskaniu zgody opiekuna prawnego. Jeżeli uzyskanie próbki nasienia u dojrzałych płciowo chłopców jest niemożliwe, można rozważyć ekstrakcję plemników z jądra i ich przyszłe wykorzystanie do zapłodnienia pozaustrojowego z użyciem mikromanipulacji.

### Rekomendacje

1. Konieczne jest informowanie rodziców, opiekunów i pacjentów — w zależności od ich wieku — o możliwości wystąpienia zaburzeń płodności wynikających z leczenia przeciwnowotworowego, a także możliwości zachowania płodności (IV, A).
2. Wymagana jest wielodyscyplinarna współpraca, to jest powołanie zespołu *oncofertility* z udziałem onkohematologa dziecięcego, endokrynologa dziecięcego, lekarza medycyny rozrodu, urologa,



Rycina 2. Algorytm postępowania w celu ochrony płodności u pacjentów w wieku rozwojowym

- psychologa i wyspecjalizowanej pielęgniarki. Schemat postępowania dla pacjentów w wieku rozwojowym przedstawiono na rycinie 2 (IV, A).
3. Mrożenie komórek jajowych lub nasienia należy zaproponować każdemu pacjentowi zagrożonemu utratą płodności, u którego można zastosować te metody (II, A).
  4. Dzieci przed pokwitaniem i ich prawnych opiekunów należy poinformować, że dostępne metody ochrony płodności mają charakter eksperymentalny, a ich skuteczność może być ograniczona (IV, A).

5. U osób dojrzałych płciowo, u których nie można uzyskać plemników z ejakulatu, należy rozważyć mrożenie tkanki jądra (IV, C).

### Diagnostyka preimplantacyjna

Diagnostyka preimplantacyjna obejmuje badania genetyczne zarodków przed ich transferem do jamy macicy. W zależności od wyznaczonego celu może ona służyć do wykrywania zaburzeń pojedynczego genu (np. mutacji

punktowych), strukturalnych nieprawidłowości chromosomów (np. translokacji), ilościowych zaburzeń chromosomów (aneuploidie) oraz predyspozycji do chorób genetycznie uwarunkowanych o etiologii wielogenowej. Pacjenci powinni być poinformowani, że „normalny” lub ujemny wynik preimplantacyjnego testu genetycznego nie gwarantuje nieobecności zaburzeń genetycznych u noworodka. Wykonanie badania preimplantacyjnego nie wyklucza potrzeby wykonania badań prenatalnych w przypadkach, kiedy są do nich wskazania.

Biopsja ciałek kierunkowych (małych fragmentów komórek oddzielonych od oocytu w podziale mejotycznym) czy zarodków (zarówno w 3., jak i w 5.–6. dobie rozwoju), a nawet wykonanie ich sekwencyjnie na pojedynczym zarodku, nie stanowi zagrożenia dla zarodka oraz dla powstałego z niego dziecka [77].

Badania preimplantacyjne w kierunku chorób jednogennych dla schorzeń występujących u osób dorosłych są etycznie uzasadnione, jeśli schorzenia te są poważne, nieznanne są sposoby ich profilaktyki i leczenia lub gdy dostępne sposoby są mało skuteczne albo postrzegane jako bardzo uciążliwe [78].

Zaleca się, aby każdy pacjent przed przystąpieniem do diagnostyki preimplantacyjnej miał możliwość konsultacji genetyka klinicznego, a także — w razie potrzeby — onkologa i psychologa, oraz aby wspólnie podjęli decyzję o zakresie planowanej diagnostyki.

Nosicielstwo mutacji zwiększającej ryzyko zachorowania na nowotwory nie wyklucza obecności innych genetycznie uwarunkowanych schorzeń, na przykład niektórych chorób rzadkich. W ramach badań przesiewowych zalecane jest wykonanie podstawowego badania w kierunku występujących we wszystkich grupach etnicznych mutacji, między innymi w genach *CFTR*, *SMA* i *FMR1*, oraz rozszerzenie diagnostyki w zależności od pochodzenia etnicznego. Druga grupa zaburzeń wymagających dodatkowych badań w ramach diagnostyki preimplantacyjnej to aneuploidie, czyli nieprawidłowa liczba chromosomów w komórce. Ryzyko tych zaburzeń rośnie wraz z wiekiem matki, więc ma to szczególne znaczenie u kobiet po przebytej chorobie nowotworowej, która zwykle odracza macierzyństwo o kilka lat.

Diagnostyka preimplantacyjna, usuwając genetyczną etiologię chorób nowotworowych, przerywa łańcuch ich rodzinnego występowania, minimalizuje ryzyko chorób rzadkich i zapobiega schorzeniom genetycznym związanym z wiekiem matki (np. zespołu Downa, Edwardsa czy Patau).

Należy pamiętać, że w wyniku przeprowadzonej diagnostyki tylko część zbadanych zarodków spełni kryteria do transferu. Zarodków ze stwierdzonymi nieprawidłowościami genetycznymi nie poddaje się transferowi i pozostają one zamrożone. Należy także pamiętać, że tylko część zdrowych zarodków implantuje się w macicy, co ogranicza skuteczność starań o ciążę [79].

## Rekomendacje

1. Nosicielki patogennych wariantów genów, niosących wysokie ryzyko zachorowania na raka powinny otrzymać szczegółowe informacje na temat preimplantacyjnych badań genetycznych (IV, C).
2. Każda kobieta decydująca się na przeprowadzenie diagnostyki preimplantacyjnej musi odbyć konsultację genetyka klinicznego, a w razie potrzeby także onkologa i psychologa w celu wspólnego podjęcia decyzji o zakresie diagnostyki (IV, C).
3. Pacjentów należy poinformować, że „normalny” wynik preimplantacyjnego testu genetycznego nie gwarantuje nieobecności nieprawidłowości genetycznych u dziecka (IV, C).

## Prawne aspekty ochrony płodności u chorych na nowotwory

Możliwość upośledzenia płodności pod wpływem leczenia onkologicznego nakłada na lekarza określone obowiązki informacyjne. Ustawa o leczeniu niepłodności określa między innymi zasady ochrony zarodka i komórek rozrodczych w tym zastosowaniu, a także sposoby leczenia niepłodności, w tym medycznie wspomaganą prokreację [80]. Ustawa dopuszcza pozaustrojowe zapłodnienie nie więcej niż sześciu żeńskich komórek rozrodczych. W przypadku ukończenia przez biorczynię 35. roku życia lub stwierdzenia choroby współistniejącej z niepłodnością lub 2-krotnego nieskutecznego zapłodnienia pozaustrojowego, możliwe jest zapłodnienie większej liczby żeńskich komórek rozrodczych, przy czym informację tę należy odnotować w dokumentacji medycznej. Ustawa zakazuje stosowania w procedurze wspomaganą prokreację męskich i żeńskich komórek rozrodczych od zmarłego dawcy [81].

Warunkiem udzielenia pacjentowi świadczenia zdrowotnego, w tym procedury wspomaganą prokreację, jest jego zgoda. Pacjent małoletni, który ukończył 16 lat, ma prawo do niewyrażenia zgody na przeprowadzenie badania lub udzielenie innych świadczeń zdrowotnych, pomimo zgody jego przedstawiciela ustawowego lub faktycznego opiekuna. W takim przypadku ustawa określa, że wymagane jest zezwolenie sądu opiekuńczego.

Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry nakłada na lekarza obowiązek udzielania pacjentowi lub jego ustawowemu przedstawicielowi przystępnej informacji o jego stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych i leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu. Ustawa nakazuje także lekarzowi obowiązek przekazania choremu pełnej informacji o zagrożeniach związanych z płodnością, w tym zwłaszcza trudności w zaiszczeniu ciąży. Informację tę należy odnotować w dokumentacji

medycznej. Naruszenie tego obowiązku może skutkować bezprawnością podejmowanych wobec pacjenta działań leczniczych i rodzić odpowiedzialność lekarza [82].

Kriokonserwacja komórek jajowych jest prawnie dopuszczalna. Ustawa o leczeniu niepłodności formułuje bowiem prawo dysponowania przez dawczynię komórkami jajowymi, w tym możliwość żądania ich zniszczenia.

Zarodki zdolne do prawidłowego rozwoju powstałe z komórek rozrodczych pobranych w celu dawstwa partnerskiego albo innego niż partnerskie, które nie zostały wykorzystane w procedurze wspomaganej prokreacji, muszą być przechowywane w warunkach zapewniających ich należyłą ochronę do czasu przeniesienia do organizmu biorczyni.

W przypadku śmierci obojga dawców zarodki są przekazywane do anonimowego dawstwa. Niedopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju i nieprzeniesionych do organizmu biorczyni, przy czym nie musi to być osoba, u której pierwotnie miało dojść do implantacji zarodka [83].

### Rekomendacje

1. Prawem pacjenta jest wyrażenie zgody na udzielenie mu świadczenia zdrowotnego, obejmującej również zastosowanie technik wspomaganej prokreacji (IV, A).
2. Dopuszcza się zapłodnienie nie więcej niż sześciu żeńskich komórek rozrodczych. W przypadku ukończenia przez biorczynię 35. roku życia lub stwierdzenia choroby współistniejącej z niepłodnością lub 2-krotnego nieskutecznego leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego możliwe jest zapłodnienie większej liczby żeńskich komórek rozrodczych, w takiej sytuacji powód należy odnotowywać w dokumentacji medycznej pacjenta (IV, A).
3. Nie wolno wykorzystywać nasienia zmarłego w procedurze inseminacji oraz w procedurze medycznie wspomaganej prokreacji (IV, A).
4. Nie wolno wykorzystywać zarodków niezdolnych do prawidłowego rozwoju (IV, A).

### Psychologiczne aspekty ochrony płodności u chorych na nowotwory

Ryzyko utraty płodności związane z leczeniem onkologicznym oraz podejmowanie decyzji dotyczących jej zabezpieczenia powodują stres i lęk, a w przypadku zaniechania próby zachowania płodności długotrwały żal. Niekorzystne efekty tej sytuacji można zmniejszyć poprzez wsparcie zespołów z udziałem lekarzy, psychologów i innych pracowników ochrony zdrowia. Komunikacja z pacjentem powinna być dostosowana do jego wieku i sytuacji życiowej oraz obejmować także jego rodzinę [84]. Przekazywane informacje powinny

dotyczyć procedur medycznych, ryzyka, korzyści, szans powodzenia i kosztów. W omówieniu wszystkich aspektów związanych z płodnością przydatny może być udział partnera i rodziny chorego [85, 86].

### Rekomendacje

1. W skład zespołu wielodyscyplinarnego zajmującego się zachowaniem płodności u chorych na nowotwory powinien wchodzić psycholog kliniczny (IV, C).
2. W proces decyzyjny dotyczący zabezpieczenia płodności u chorych na nowotwory należy zaangażować, w zależności od sytuacji chorego, jego partnera oraz innych członków rodziny (IV, C).

### Ciąża po chorobie nowotworowej

Coraz wyższemu wiekowi matek rodzących dzieci towarzyszy wzrastająca chęć posiadania potomstwa po wyleczeniu z choroby nowotworowej [25]. Najwięcej danych na temat ciąży po wyleczeniu z nowotworu dotyczy chorych na raka piersi. Wskazują one, że ciąża jest w tej grupie możliwa i bezpieczna. Dotyczy to również kobiet z rozpoznaniem hormonozależnym rakiem piersi. Wyleczone pacjentki należy poinformować, że ciąża, czas od rozpoznania nowotworu do zajścia w ciążę czy karmienie piersią nie wpływają na ryzyko nawrotu oraz że w raku piersi bezpieczne jest przerwanie pooperacyjnej hormonoterapii w celu zajścia w ciążę.

U kobiet po leczeniu onkologicznym istnieje natomiast zwiększone ryzyko powikłań położniczych i porodowych — wcześniactwa, niskiej masy urodzeniowej dziecka, porodu w wyniku cięcia cesarskiego (elektynowego lub ze wskazań nagłych), porodu wspomaganego lub krwotoku poporodowego. Ryzyko powikłań wydaje się większe, jeśli przerwa między zakończeniem leczenia onkologicznego a zajściem w ciążę jest krótka [87]. Z tego powodu zaleca się ściśle monitorowanie ciąży u kobiet po leczeniu onkologicznym. Dodatkowo zaleca się zachowanie co najmniej rocznej przerwy od zakończenia chemioterapii do starań o ciążę. U pacjentek stosujących inne leki przeciwnowotworowe należy rozważyć przerwę, uwzględniającą rodzaj terapii (np. 3 miesiące w przypadku tamoksyfenu, 5 miesięcy w przypadku immunoterapii i inhibitorów BRAF/MEK, 7 miesięcy w przypadku trastuzumabu) [47, 50, 88].

W przypadku trudności z zajściem w ciążę można z ostrożnością rozważyć technologie wspomaganego rozrodu po leczeniu przeciwnowotworowym. Dane dotyczące chorych po leczeniu raka piersi nie wskazują, że stosowanie takich procedur nie zwiększa ryzyka onkologicznego [89, 90].

Nie wykazano różnic w przebiegu ciąży u partnerek mężczyzn po leczeniu onkologicznym.

**Rekomendacje**

1. Konsultacja dotycząca bezpieczeństwa ciąży po leczeniu onkologicznym powinna uwzględniać rodzaj nowotworu, przebyte leczenie oraz sytuację pacjenta (IV, A).
2. Nie należy zniechęcać do zajścia w ciążę pacjentek, które przeszły skuteczne leczenie onkologiczne (IV, A).
3. Zalecana jest odpowiednia przerwa między zakończeniem terapii onkologicznej a podjęciem prób zajścia w ciążę (III, B).
4. U chorych na raka piersi, zwłaszcza z niskim ryzykiem nawrotu, można rozważyć przerwę w pooperyacyjnej hormonoterapii w celu zajścia w ciążę (II, C).
5. Ciąża kobiet po leczeniu onkologicznym powinna być uważnie monitorowana ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań położniczych i porodowych (IV, B).
6. Nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią u pacjentek, które ukończyły leczenie onkologiczne (IV, B).

### Zdrowie dzieci matek, które otrzymywały leczenie onkologiczne w czasie ciąży

Choroba nowotworowa występuje u około 1 na 1000 ciężarnych. Leczenie kobiet ciężarnych nie powinno się istotnie różnić od standardowej terapii, przy czym należy je dostosować do wieku ciąży oraz stanu zdrowia matki. Należy uwzględnić teratogenne działanie niektórych leków (np. chemioterapii, leków celowanych czy hormonoterapii). Przerwanie ciąży nie poprawia rokowania chorej kobiety [91].

Skutki chemioterapii zależą od wieku ciąży w momencie rozpoczęcia leczenia. Terapia rozpoczęta w pierwszych 10 dniach od zapłodnienia związana jest z dużym ryzykiem uszkodzenia komórek totipotencjalnych lub pluripotencjalnych, co może prowadzić do poronienia [92]. Stosowanie chemioterapii w pierwszym trymestrze ciąży, zwłaszcza w okresie organogenezy (5.–8. tydzień), wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych (7,5–17% w porównaniu z populacyjnym ryzykiem 4,1–6,9%). Ryzyko wystąpienia wad wrodzonych związane z rozpoczęciem chemioterapii w drugim i trzecim trymestrze wynosi 3–7,5%, co odpowiada ryzyku populacyjnemu [93].

U dzieci urodzonych w ciągu 2 tygodni od zakończenia chemioterapii mogą występować nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej spowodowane przemijającą mielosupresją (leukopenia, niedokrwistość i małopłytkowość). Zaleca się więc podanie ostatniego kursu chemioterapii co najmniej 3 tygodnie przed planowanym porodem [92]. U dzieci matek leczonych rytuksymabem może występować selektywny, przejściowy niedobór

limfocytów B. Nie obserwowano zwiększonej podatności na zakażenia, a odpowiedź na szczepienia była prawidłowa. U dzieci matek leczonych w ciąży trastuzumabem obserwowano małowodzie oraz niedorozwój płuc, dlatego nie zaleca się stosowania tego leku w ciąży. Dane dotyczące stosowania tamoksyfenu u ciężarnych są sprzeczne, opisywano przypadki poronienia lub nieprawidłowego rozwoju ciąży, stosowanie tego leku u ciężarnych nie jest zatem zalecane.

Chemioterapia podana w ciąży zwiększa ryzyko przedwczesnego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej noworodków, jednak w dalszym rozwoju niedobory te zwykle się wyrównują. Chemioterapia może jednak niekorzystnie wpływać na rozwój fizyczny i neurologiczny dziecka. W niektórych badaniach zwrócono uwagę na występowanie w wieku szkolnym problemów w koncentracji, zaburzeń emocjonalnych, szczególnie napadów agresji oraz dolegliwości somatycznych [94]. Nie obserwowano natomiast powikłań kardiologicznych u dzieci matek, które w czasie ciąży otrzymywały antracykliny, aczkolwiek tego ryzyka nie da się całkowicie wykluczyć. U dzieci matek, które otrzymywały w ciąży cisplatynę opisywano ubytki słuchu [94]. Nie obserwowano zwiększonego ryzyka wtórnych nowotworów u dzieci matek poddanych w ciąży chemioterapii, jednak dane na ten temat są skąpe [94].

**Rekomendacje**

1. W związku z ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych u dzieci chemioterapii nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży (III, A).
2. Wczesniactwo może się wiązać z upośledzonym rozwojem neuropsychologicznym, zatem poza bezwzględными wskazaniami położniczo-ginekologicznymi lub stanem zdrowia matki, u kobiet otrzymujących leczenie onkologiczne nie zaleca się indukowania przedwczesnego porodu (I, A).
3. W celu zmniejszenia ryzyka przejściowych powikłań hematologicznych u noworodków ostatni kurs chemioterapii należy zaplanować na co najmniej 3 tygodnie przed terminem planowanego porodu (III, A).
4. Dzieci matek otrzymujących leczenie onkologiczne w czasie ciąży należy otoczyć wielospecjalistyczną opieką (neonatologiczno-pediatryczną, kardiologiczną, neurologiczną, okulistyczną, laryngologiczną i psychologiczną) (IV, A).

**Informacje o artykule i deklaracje****Finansowanie**

Brak finansowania zewnętrznego.

**Podziękowania**

Brak.

## Konflikt interesów

J.K.-G.: otrzymywała honoraria za konsultacje/wykłady/szkolenia oraz opłaty za uczestnictwo w kongresach naukowych od firm Roche, Novartis, Pfizer, Geleard, Eli Lilly, Celonpharma, Organon, Astra Zeneca, Teva, Accord.

K.Ł.: otrzymywał honoraria za konsultacje/wykłady/szkolenia oraz opłaty za uczestnictwo w kongresach naukowych od firm Organon, Ferring.

P.J.: otrzymywał honoraria za konsultacje/wykłady/szkolenia oraz opłaty za uczestnictwo w kongresach naukowych od firm Organon, IBSA, Gedeon, Ferring

K.P.: otrzymywała honoraria za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne oraz opłaty za uczestnictwo w kongresach naukowych od firm AstraZeneca, Gilead, Eli Lilly, Pfizer, MSD, Teva, Egis, Roche, Vipfarm, Novartis.

S.W.: otrzymywał honoraria za konsultacje/wykłady/szkolenia oraz opłaty za uczestnictwo w kongresach naukowych od firm Merck, IBSA.

J.J.: udział w komitetach doradczych firm AstraZeneca, Exact Sciences, MSD; wykłady dla firm AstraZeneca, MSD, Gilead, Pfizer (bez honorarium); opłaty za uczestnictwo w konferencji od firmy Takeda. Pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska W, Barańska K, Michalek I, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory_2020.pdf) (30.03.2023).
2. Knudson AG. Overview: genes that predispose to cancer. *Mutat Res.* 1991; 247(2): 185–190, doi: 10.1016/0027-5107(91)90013-e, indexed in Pubmed: 2011135.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144(5): 646–674, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013, indexed in Pubmed: 21376230.
4. Bashyam MD, Animireddy S, Bala P, et al. The Yin and Yang of cancer genes. *Gene.* 2019; 704: 121–133, doi: 10.1016/j.gene.2019.04.025, indexed in Pubmed: 30980945.
5. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature.* 2009; 458(7239): 719–724, doi: 10.1038/nature07943, indexed in Pubmed: 19360079.
6. McClellan J, King MC. Genetic heterogeneity in human disease. *Cell.* 2010; 141(2): 210–217, doi: 10.1016/j.cell.2010.03.032, indexed in Pubmed: 20403315.
7. Filippi F, Peccatori F, Manoukian S, et al. Fertility Counseling in Survivors of Cancer in Childhood and Adolescence: Time for a Reappraisal? *Cancers (Basel).* 2021; 13(22), doi: 10.3390/cancers13225626, indexed in Pubmed: 34830781.
8. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, et al. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update.* 2017; 23(4): 433–457, doi: 10.1093/humupd/dmx009, indexed in Pubmed: 28510760.
9. Kufel-Grabowska J, Podolak A, Maliszewski D, et al. Fertility Counseling in Mutated Women with Breast Cancer and Healthy Individuals. *J Clin Med.* 2022; 11(14), doi: 10.3390/jcm11143996, indexed in Pubmed: 35887761.
10. Jach R, Pabian W, Spaczyński R, 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. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2017; 6(3): 388–395, doi: 10.1089/jayao.2017.0039, indexed in Pubmed: 28657411.
11. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asm.org. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018; 110(3): 380–386, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.034, indexed in Pubmed: 30098684.
12. Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020; 2020(4): hoaa052, doi: 10.1093/hropen/hoaa052, indexed in Pubmed: 33225079.
13. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 672–705, doi: 10.1093/annonc/mdz062, indexed in Pubmed: 31046081.
14. Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A, et al. Recommendation of the Polish Society of Oncological Gynecology on the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer. *Oncol Clin Pract.* 2015; 11: 233–243.
15. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(1): 16–41, doi: 10.1093/annonc/mdv484, indexed in Pubmed: 26634381.
16. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer.* 2020; 123(4): 510–517, doi: 10.1038/s41416-020-0920-9, indexed in Pubmed: 32507855.
17. Trost L, Brannigan R. Fertility Preservation in Males. In: Gracia C, Wodruft T, ed. *Oncofertility Medical Practice.* Springer, New York, NY 2012.
18. Ståhl O, Eberhard J, Jepsen K, et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod.* 2006; 21(12): 3199–3205, doi: 10.1093/humrep/del292, indexed in Pubmed: 16931803.
19. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol.* 1980; 53(628): 271–278, doi: 10.1259/0007-1285-53-628-271, indexed in Pubmed: 6991051.
20. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1): 112, doi: 10.1186/s12958-018-0432-0, indexed in Pubmed: 30553277.
21. Silvestris E, Cormio G, Skrypets T, et al. Novel aspects on gonadotoxicity and fertility preservation in lymphoproliferative neoplasms. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 151: 102981, doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102981, indexed in Pubmed: 32485429.
22. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *J Hum Reprod Sci.* 2015; 8(1): 3–13, doi: 10.4103/0974-1208.153119, indexed in Pubmed: 25838742.
23. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989; 31(3): 363–373, doi: 10.1111/j.1365-2265.1989.tb01260.x, indexed in Pubmed: 2559824.
24. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(4): 1070–1080, doi: 10.1067/mob.2002.126643, indexed in Pubmed: 12389007.
25. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1664–1678, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006, indexed in Pubmed: 32976936.
26. Perachino M, Massarotti C, Razeti MG, et al. Gender-specific aspects related to type of fertility preservation strategies and access to fertility care. *ESMO Open.* 2020; 5(Suppl 4): e000771, doi: 10.1136/esmo-open-2020-000771, indexed in Pubmed: 33115753.
27. Clemons M, Simmons C. Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 104(2): 115–120, doi: 10.1007/s10549-006-9401-y, indexed in Pubmed: 17061039.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology, version 1.2023. <https://www.nccn.org/> (30.03.2023).
29. Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al. Adjuvant Anti-HER2 Therapy, Treatment-Related Amenorrhea, and Survival in Premenopausal HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(1): 86–94, doi: 10.1093/jnci/djy094, indexed in Pubmed: 29878225.
30. Ejlersen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, et al. Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase

- III, Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(23): 2639–2646, doi: [10.1200/JCO.2017.72.3494](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.3494), indexed in Pubmed: 28661759.
31. Lambertini M, Ceppi M, Cognetti F, et al. MIG and GIM study groups. Dose-dense adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: A pooled analysis of the MIG1 and GIM2 phase III studies. *Eur J Cancer*. 2017; 71: 34–42, doi: [10.1016/j.ejca.2016.10.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.030), indexed in Pubmed: 27951450.
  32. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(3): 291–299, doi: [10.1200/JCO.2011.37.1989](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.1989), indexed in Pubmed: 22184372.
  33. Meissner J, Tichy D, Katzke V, et al. Long-term ovarian function in women treated with CHOP or CHOP plus etoposide for aggressive lymphoma. *Ann Oncol*. 2015; 26(8): 1771–1776, doi: [10.1093/annonc/mdv227](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv227), indexed in Pubmed: 25962442.
  34. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol*. 2008; 19(10): 1795–1801, doi: [10.1093/annonc/mdn376](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn376), indexed in Pubmed: 18544558.
  35. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005(34): 12–17, doi: [10.1093/jncimonographs/lgi003](https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi003), indexed in Pubmed: 15784814.
  36. Akhtar S, Youssef I, Soudy H, et al. Prevalence of menstrual cycles and outcome of 50 pregnancies after high-dose chemotherapy and auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients younger than 40 years. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(12): 1551–1556, doi: [10.1038/bmt.2015.178](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.178), indexed in Pubmed: 26237168.
  37. Ceppi L, Galli F, Lamanna M, et al. Ovarian function, fertility, and menopause occurrence after fertility-sparing surgery and chemotherapy for ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol*. 2019; 152(2): 346–352, doi: [10.1016/j.ygyno.2018.11.032](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.032), indexed in Pubmed: 30578004.
  38. Zhao J, Liu J, Chen K, et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(1): 113–128, doi: [10.1007/s10549-014-2914-x](https://doi.org/10.1007/s10549-014-2914-x), indexed in Pubmed: 24671358.
  39. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, et al. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2017; 87: 58–64, doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.001), indexed in Pubmed: 29117576.
  40. Mourits MJ, de Vries EG, Willemse PH, et al. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Br J Cancer*. 1999; 79(11-12): 1761–1764, doi: [10.1038/sj.bjc.6690280](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690280), indexed in Pubmed: 10206289.
  41. Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011; 16(11): 1547–1551, doi: [10.1634/theoncologist.2011-0121](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0121), indexed in Pubmed: 22020212.
  42. Schuurman TN, Witteveen PO, van der Wall E, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 175(1): 17–25, doi: [10.1007/s10549-019-05154-7](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05154-7), indexed in Pubmed: 30707336.
  43. Buonomo B, Brunello A, Noli S, et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care (Basel)*. 2020; 15(2): 148–156, doi: [10.1159/000501473](https://doi.org/10.1159/000501473), indexed in Pubmed: 32398983.
  44. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(14): 1584–1593, doi: [10.1200/JCO.2015.61.2259](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2259), indexed in Pubmed: 26729437.
  45. Bernhard J, Zahrieh D, Castiglione-Gertsch M, et al. International Breast Cancer Study Group Trial VIII. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin compared with either modality alone: the impact on amenorrhea, hot flashes, and quality of life in premenopausal patients—the International Breast Cancer Study Group Trial VIII. *J Clin Oncol*. 2007; 25(3): 263–270, doi: [10.1200/JCO.2005.04.5393](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5393), indexed in Pubmed: 17159194.
  46. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. International Breast Cancer Study Group, POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(18): 1645–1656, doi: [10.1056/NEJMoa2212856](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212856), indexed in Pubmed: 37133584.
  47. Lambertini M, Martel S, Campbell C, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the Neo-ALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer*. 2019; 125(2): 307–316, doi: [10.1002/cncr.31784](https://doi.org/10.1002/cncr.31784), indexed in Pubmed: 30335191.
  48. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, et al. Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 151(3): 589–596, doi: [10.1007/s10549-015-3426-z](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3426-z), indexed in Pubmed: 25981899.
  49. Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N, et al. Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 189(1): 103–110, doi: [10.1007/s10549-021-06267-8](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06267-8), indexed in Pubmed: 34120223.
  50. Hassel JC, Livingstone E, Allam JP, et al. Fertility preservation and management of pregnancy in melanoma patients requiring systemic therapy. *ESMO Open*. 2021; 6(5): 100248, doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100248](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100248), indexed in Pubmed: 34438241.
  51. Rambhatla A, Strug MR, De Paredes JG, et al. Fertility considerations in targeted biologic therapy with tyrosine kinase inhibitors: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021; 38(8): 1897–1908, doi: [10.1007/s10815-021-02181-6](https://doi.org/10.1007/s10815-021-02181-6), indexed in Pubmed: 33826052.
  52. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(10): 925–934, doi: [10.1016/j.ctrv.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.001), indexed in Pubmed: 26421813.
  53. Evranos B, Faki S, Polat SB, et al. Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study. *Thyroid*. 2018; 28(12): 1702–1707, doi: [10.1089/thy.2018.0129](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0129), indexed in Pubmed: 30156472.
  54. Garutti M, Lambertini M, Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open*. 2021; 6(5): 100276, doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100276](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100276), indexed in Pubmed: 34597942.
  55. Salzmann M, Tosev G, Heck M, et al. Male fertility during and after immune checkpoint inhibitor therapy: A cross-sectional pilot study. *Eur J Cancer*. 2021; 152: 41–48, doi: [10.1016/j.ejca.2021.04.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.031), indexed in Pubmed: 34062486.
  56. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev*. 2019; 72: 65–77, doi: [10.1016/j.ctrv.2018.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.11.006), indexed in Pubmed: 30530271.
  57. Sofiyeva N, Siepmann T, Barlinn K, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Gonadal Protection During Gonadotoxic Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci*. 2019; 26(7): 939–953, doi: [10.1177/1933719118799203](https://doi.org/10.1177/1933719118799203), indexed in Pubmed: 30270741.
  58. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1981–1990, doi: [10.1200/JCO.2018.78.0858](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0858), indexed in Pubmed: 29718793.
  59. Senra JC, Roque M, Talim MCT, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(1): 77–86, doi: [10.1002/uog.18934](https://doi.org/10.1002/uog.18934), indexed in Pubmed: 29055060.
  60. GILANI M, HASANZADEH M, GHAEMMAGHAMI F, et al. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2007; 3(2): 79–83, doi: [10.1111/j.1743-7563.2007.00089.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2007.00089.x).
  61. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [asrm@asrm.org](mailto:asrm@asrm.org). Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019; 112(6): 1022–1033, doi: [10.1016/j.fertnstert.2019.09.013](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.013), indexed in Pubmed: 31843073.
  62. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int J Urol*. 2010; 17(4): 327–331, doi: [10.1111/j.1442-2042.2010.02484.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02484.x), indexed in Pubmed: 20202000.
  63. Delessard M, Saulnier J, Rives A, et al. Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4), doi: [10.3390/ijms21041454](https://doi.org/10.3390/ijms21041454), indexed in Pubmed: 32093393.
  64. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022; 24(2): 227–243, doi: [10.1007/s12094-021-02699-2](https://doi.org/10.1007/s12094-021-02699-2), indexed in Pubmed: 34635959.
  65. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1994–2001, doi: [10.1200/JCO.2018.78.1914](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914), indexed in Pubmed: 29620997.
  66. Jedrzejczak P, Taszarek-Hauke G, Korman M, et al. [The sperm quality in young patients before cancer therapy]. *Przegl Lek*. 2004; 61(3): 141–145, indexed in Pubmed: 15518321.

67. Brannigan RE, Fantus RJ, Halpern JA. Fertility preservation in men: a contemporary overview and a look toward emerging technologies. *Fertil Steril*. 2021; 115(5): 1126–1139, doi: [10.1016/j.fertnstert.2021.03.026](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.026), indexed in Pubmed: [33933174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933174/).
68. Tur-Kaspa I, Segal S, Moffa F, et al. Viagra for temporary erectile dysfunction during treatments with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod*. 1999; 14(7): 1783–1784, doi: [10.1093/humrep/14.7.1783](https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1783), indexed in Pubmed: [10402389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10402389/).
69. Mehta A, Sigman SA. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. *Fertil Steril*. 2015; 104(5): 1074–1081, doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.09.024](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.024), indexed in Pubmed: [26432530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432530/).
70. Meng X, Fan L, Wang T, et al. Electroejaculation combined with assisted reproductive technology in psychogenic anejaculation patients refractory to penile vibratory stimulation. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(Suppl 1): S17–S22, doi: [10.21037/tau.2018.01.15](https://doi.org/10.21037/tau.2018.01.15), indexed in Pubmed: [29644166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644166/).
71. Ohl DA, Quallich SA, Sonksen J, et al. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am*. 2008; 35(2): 211–20, viii, doi: [10.1016/j.ucl.2008.01.014](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2008.01.014), indexed in Pubmed: [18423241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423241/).
72. Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, et al. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia*. 2013; 45(2): 107–110, doi: [10.1111/j.1439-0272.2012.01319.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01319.x), indexed in Pubmed: [22690948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690948/).
73. Grin L, Girsh E, Harlev A. Male fertility preservation-Methods, indications and challenges. *Andrologia*. 2021; 53(2): e13635, doi: [10.1111/and.13635](https://doi.org/10.1111/and.13635), indexed in Pubmed: [32390180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390180/).
74. Del-Pozo-Lérida S, Salvador C, Martínez-Soler F, et al. Preservation of fertility in patients with cancer (Review). *Oncol Rep*. 2019; 41(5): 2607–2614, doi: [10.3892/or.2019.7063](https://doi.org/10.3892/or.2019.7063), indexed in Pubmed: [30896846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896846/).
75. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood*. 2010; 116(16): 2908–2914, doi: [10.1182/blood-2010-01-265751](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-265751), indexed in Pubmed: [20595517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595517/).
76. De Rycke M, Belva F, Goossens V, et al. ESHRE PGD Consortium data collection XIII: cycles from January to December 2010 with pregnancy follow-up to October 2011. *Hum Reprod*. 2015; 30(8): 1763–1789, doi: [10.1093/humrep/dev122](https://doi.org/10.1093/humrep/dev122), indexed in Pubmed: [26071418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071418/).
77. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [ASRM@asrm.org](mailto:ASRM@asrm.org), Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. 2018; 109(6): 989–992, doi: [10.1016/j.fertnstert.2018.04.003](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.003), indexed in Pubmed: [29935659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935659/).
78. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril*. 2008; 90(5 Suppl): S136–S143, doi: [10.1016/j.fertnstert.2008.08.062](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.062), indexed in Pubmed: [19007612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007612/).
79. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 roku o leczeniu niepłodności, Dz. U. 2020 poz. 442 t.j.
80. Haberko J. Komentarz do ustawy o leczeniu niepłodności. <https://sip.lex.pl/komentarze-i-publikacje/komentarze/ustawa-o-leczeniu-nieplodnosci-komentarz-587696505> (30.03.2023).
81. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty, Dz. U. 2021 poz. 790 t.j.
82. Kanafek K. Rozwodowa niezgoda – dysponowanie niewykorzystanymi embrionami. *Internetowy Przegląd Prawniczy*. 2017; 2: 62.
83. Speller B, Sissons A, Daly C, et al. An evaluation of oncofertility decision support resources among breast cancer patients and health care providers. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19(1): 101, doi: [10.1186/s12913-019-3901-z](https://doi.org/10.1186/s12913-019-3901-z), indexed in Pubmed: [30728004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728004/).
84. Gardino SL, Jeruss JS, Woodruff TK. Using decision trees to enhance interdisciplinary team work: the case of oncofertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010; 27(5): 227–231, doi: [10.1007/s10815-010-9413-8](https://doi.org/10.1007/s10815-010-9413-8), indexed in Pubmed: [20386978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20386978/).
85. van der Kooi ALLF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2019; 111: 126–137, doi: [10.1016/j.ejca.2019.01.104](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.104), indexed in Pubmed: [30849686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849686/).
86. Buonomo B, Brunello A, Noli S, et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases. *Breast Care (Basel)*. 2020; 15(2): 148–156, doi: [10.1159/000501473](https://doi.org/10.1159/000501473), indexed in Pubmed: [32398983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398983/).
87. Partridge AH, Pagani O, Niman SM, et al. Pregnancy outcomes and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary results from the POSITIVE trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). Presented at SABCS 2022. December 6-10, 2022. Abstract GS4-09.
88. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34(4): 302–312, doi: [10.1016/j.ctrv.2008.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.01.002), indexed in Pubmed: [18291591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291591/).
89. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004; 5(5): 283–291, doi: [10.1016/S1470-2045\(04\)01466-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01466-4), indexed in Pubmed: [15120665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120665/).
90. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1968; 75(3): 307–312, doi: [10.1111/j.1471-0528.1968.tb02083.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1968.tb02083.x), indexed in Pubmed: [4868587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4868587/).
91. Esposito S, Tenconi R, Preti V, et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(38): e4899, doi: [10.1097/MD.0000000000004899](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004899), indexed in Pubmed: [27661036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661036/).
92. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001; 2(3): 173–177, doi: [10.3816/clm.2001.n.023](https://doi.org/10.3816/clm.2001.n.023), indexed in Pubmed: [11779294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11779294/).
93. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 256–264, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70363-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70363-1), indexed in Pubmed: [22326925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326925/).
94. Vandembroucke T, Verheeecke M, van Gerwen M, et al. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Child development at 6 years after maternal cancer diagnosis and treatment during pregnancy. *Eur J Cancer*. 2020; 138: 57–67, doi: [10.1016/j.ejca.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.004), indexed in Pubmed: [32858478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858478/).