

O impacto da radioterapia e da quimioterapia no aparelho genital feminino

Radiotherapy and chemotherapy impact on female genital apparatus

Mauri José Piazza¹
Almir Antonio Urbanetz²
Newton Sérgio de Carvalho³

Palavras-chave

Radioterapia
Quimioterapia
Falência ovariana prematura

Keywords

Radiotherapy
Chemotherapy
Premature ovarian failure

Resumo

O tratamento de diversos tipos de câncer poderá muitas vezes condicionar as pacientes a redução no seu potencial reprodutivo. As pacientes com diferentes neoplasias deverão ser informadas das opções terapêuticas e também das medidas necessárias para preservar sua fertilidade, dos possíveis danos no aparelho reprodutor feminino e das possibilidades futuras quanto à reprodução, antes de receberem qualquer orientação terapêutica. Esse foi o propósito deste estudo.

Abstract

Treatment of several types of cancer, in many cases, lead to a reduction of the patients' reproductive potential. Such patients must be informed of different therapeutic options and possible resulting damage to the female reproductive tract, as well as all measures necessary for preserving their fertility and future possibilities to reproduce, prior to receiving any therapeutic orientation geared toward this goal. This was the basic purpose of this study.

¹ Professor Titular de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

³ Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Mauri José Piazza – Rua Padre Agostinho, 1.923 – apto 701 – CEP 80710-000 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: mpiazza@onda.com.br

Os autores declaram que não há conflitos de interesse no presente trabalho.

Introdução

O primeiro intuito terapêutico em pacientes oncológicos será a sobrevida e, na sequência, a cura dos processos patológicos dessas pacientes. No entanto, os efeitos colaterais que poderão advir por causa da erradicação das doenças malignas poderão ser definitivos ou temporários.

Na atualidade, os diferentes procedimentos terapêuticos direcionados a essas pacientes têm propiciado a sobrevida em mais de 75% das patologias malignas^{1(C)}. Entretanto, esses cânceres necessitam de variados esquemas terapêuticos, sejam eles cirúrgicos, quimioterápicos e/ou radioterápicos, os quais poderão ser capazes de alterar ou dificultar o prognóstico reprodutivo por danos aos ovários, ao eixo hipotálamo-gonadal e mesmo sobre útero, quando na sua vigência ou no seu término. O objetivo do presente estudo é analisar os impactos da pós-radioterapia e quimioterapia nestas pacientes, sejam eles temporários ou definitivos, e os métodos necessários para garantir a manutenção do seu futuro reprodutivo.

A sobrevivência das células germinativas poderá ser afetada tanto pela radioterapia como pelas diferentes drogas quimioterápicos. É sabido que o número máximo dessas células germinativas tem seu maior pico em torno da 20ª semana de gravidez,

Tabela 1 - Diferentes indicações para a criopreservação do tecido ovariano em doenças malignas ou não malignas

Doenças Malignas	
Não ginecológicas	Ginecológicas
Sarcomas pélvicos	Câncer de mama
Osteossarcoma	Câncer de ovário EC 1 A
Rabdomiossarcoma pélvico	Câncer do colo uterino inicial
Câncer do reto-sigmoide	Câncer vaginal e vulvar iniciais
Melanomas	
Neuroblastomas	
Linfomas de Hodgkin	
Leucemias	
Linfomas Não Hodgkin	
Doenças não malignas	
Ooforectomia uni ou bilateral	Anemia aplástica
Endometriose severa ou recorrente	Anemia falciforme
Mutação positiva do BRCA1 ou BRCA2	Talassemia major
Disgenesias gonadais	Lúpus eritematoso
Outros riscos para falência ovariana prematura	Artrite reumatoide
	Doença de Behcet

quando contam de 6,5 a 7 milhões. Já na ocasião do nascimento terá decrescido para 2 milhões, 700 mil aos 6 meses de idade e 300 mil aos 7 anos. Estes não são renováveis, e, devido a isso, as células germinativas são passíveis de sofrer danos por esses diversos esquemas terapêuticos.

Metodologia

Foram analisados, no período de 1985 a 2010, os trabalhos existentes nos bancos de dados da PubMed e da Biblioteca Cochrane, com o intuito de obter-se, essencialmente, aqueles trabalhos publicados em língua inglesa e contendo evidências científicas da melhor qualidade. A seleção inicial foi feita baseada nos termos “quimioterapia e função ovariana” e “radioterapia e função ovariana”, por meio das entradas: 1. *radiotherapy and chemotherapy impact on the female genital organs*, foram selecionados 27 artigos na PubMed; 2. *chemotherapy and ovarian function* na livreria Cochrane, foram selecionados 122 trabalhos contendo neste grupo 43 revisões sistemáticas e 36 revisões completas; 3. *radiotherapy and ovarian function*, foram também na livreria Cochrane encontrados 42 trabalhos e, destes, 29 eram revisões sistemáticas.

Na Tabela 1, podemos observar diferentes indicações para a obtenção e criopreservação de fragmentos de tecido ovariano, sejam elas doenças malignas ou benignas, com o intuito de propiciar a manutenção do potencial hormonal e reprodutivo dessas pacientes^{2(C)3(C)}.

Discussão

Ações nos ovários

A irradiação abdominopélvica é passível de induzir maior risco de falência ovariana prematura, mas está relacionada diretamente com a participação dos ovários no campo que será irradiado. As mulheres jovens são potencialmente mais resistentes do que as mulheres mais idosas, pelo maior número de células germinativas nos seus ovários. A dose de irradiação que ultrapassar 20 a 24 Gy produzirá dano ovariano definitivo e permanente, com quadro de falência ovariana, mesmo em pacientes jovens^{4,5(C)}.

No entanto, disfunções ovarianas poderão se suceder com menores doses de irradiação, e este dano poderá ser agravado se simultaneamente for empregada substância quimioterápica do grupo dos alquilantes^{5(C)}.

Ao nível celular, quando do processo irradiativo, no oócito sucede um rápido início de picnose, condensação dos cromossomos, vacuolização do citoplasma e ruptura nuclear.

Já em 1988, foi descrito que todas as pacientes que sofreram irradiação total do corpo, previamente ao transplante de medula óssea, poderiam desenvolver amenorreia. Os autores observaram também que somente 9 entre as 144 pacientes que receberam este tipo de irradiação corporal total tiveram a recuperação da sua função ovariana em fase mais tardia, conforme conclusão de Sanders et al.^{1(C)}. Essa posterior recuperação da função ovariana foi evidenciada ser mais frequente nas mulheres jovens e com idade inferior a 25 anos^{4(C)6(C)}.

No entanto, a frequência da ocorrência da falência ovariana precoce está diretamente relacionada com a idade da paciente, com o número de sessões e do seu fracionamento e também depende da dose total de irradiação a que tenha sido submetida.

Observaram também que a irradiação total do abdome é capaz de produzir severos danos aos ovários, 71% dessas pacientes não tiveram desenvolvimento puberal espontâneo e 26% tiveram também falência ovariana quando a dose radioterápica recebida foi de 20 a 30 Gy, conforme avaliação de Wallace et al.^{7(C)}.

A preservação da função ovariana poderá ser obtida por meio de procedimentos que visam a afastá-los diretamente do campo de irradiação por ooforopexias medianas, transposição ovariana lateralmente ou mesmo o autotransplante ovariano, sejam eles ortotópicos ou heterotópicos.

Thomas et al.^{3(C)} e Sy Ortin, Shostak e Donaldson^{8(B)} concluíram que afastar medianamente os ovários por ooforopexia mediana poderá limitar e reduzir a dose sobre os ovários a 220-550 Gy.

Em 2004, Borini et al.^{9(C)} e Donnez et al.^{10(C)} descreveram a ocorrência de gestações e partos depois da criopreservação do tecido ovariano, mas Oktay e Buyuk^{11(C)} relataram sobre as indicações, técnicas e riscos de recidiva de neoplasias malignas depois do transplante de tecido ovariano em humanos.

Meirow et al.^{12(C)}, em 2005, relataram a ocorrência de uma gestação depois do transplante de tecido ovariano criopreservado em paciente que anteriormente apresentava um quadro de falência ovariana precoce, e Moffa et al.^{13(C)}, em 2007, demonstraram que o tecido ovariano criocongelado estocado e posteriormente transplantado poderia ser uma opção para a preservação da fertilidade em pacientes pediátricas com doenças malignas.

Por sua vez, Martin et al.^{14(C)}, em 2007, relataram que a possibilidade da criopreservação ovariana com a transposição do ovário contralateral é uma possibilidade que visa a manter a fertilidade em pacientes jovens com neoplasias malignas.

Por meio de estudos de Wallace et al.^{2(C)6(C)15(B)16(B)} foi possível analisar e calcular a quantidade de folículos remanescentes após os processos radioterápicos, tendo sido calculado que mesmo dose menor do que 4 Gy seria a dose estimada de radioterapia

capaz de destruir 50% dos folículos primordiais. Com tal análise foi possível criar tabelas onde é feita a previsão conforme as idades das pacientes e as doses usadas de 3, 6, 9 e 12 Gy sobre os ovários e a quantidade possível de existirem folículos remanescentes. Estabeleceu-se que a dose de irradiação ovariana necessária a induzir a esterilização é de 20,3 Gy ao nascer, 18,4 Gy aos 10 anos, 16,5 Gy aos 20 anos e 14,3 Gy aos 30 anos de idade.

Ações nos ovários dos tratamentos quimioterápicos

O tipo e as doses de diferentes agentes quimioterápicos influenciam sobremaneira nos danos ovarianos e induzem a possibilidade de progressão para a falência ovariana prematuramente, conforme evidenciaram Byrne et al.^{17(C)}. Os agentes alquilantes é que são reconhecidamente gonadotóxicos conforme podemos observar na Tabela 2, mas a perda folicular dependerá também da idade das pacientes, das doses da medicação empregada e do seu tempo de uso conforme Akar e Otkay^{18(B)}.

Os agentes alquilantes como a ciclofosfamida, mostarda L-fenilalanina e o clorambucil são capazes de induzir dano gonadal permanente pela inibição da síntese proteica, do DNA e do RNA. Por sua vez, outros agentes quimioterápicos que não induzem dano ovariano permanente são o 5-fluoracil, metotrexate, etoposide e a doxirubicina.

Sabe-se que a ciclofosfamida é o agente quimioterápico mais comumente responsabilizado por causar dano às células da granulosa, mas o grau deste dano estará relacionado e será sempre dose-dependente, conforme relatos anteriores de Warne et al.^{19(C)}, Sanders et al.^{5(C)}, Meirow e Nugent^{20(C)} e Kenney et al.^{21(C)}.

Sanders et al.^{5(C)} evidenciaram que mulheres recebendo altas doses de ciclofosfamida (50 mg/kg/dia por 4 dias) antes do transplante de medula óssea por anemia aplástica desenvolveram quadro de amenorreia na sequência do transplante.

Tabela 2 - Drogas quimioterápicas e o grau de toxicidade gonadal

Alto risco	Risco médio	Sem ou baixo risco
Ciclofosfamida	Doxorubicina	Methotrexate
Busulfan	Cisplatina	Bleomicina
Melphalan	Carboplatina	5-Fluoracil
Clorambucil		Actinomicina D
Dacarbazina		Mercaptopurina
Procarbazina		Vincristina
Ifosfamida		Etoposide
Thiotepa		
Mostarda nitrogenada		

Todos estes estudos têm mostrado que simultâneo ao déficit da função ovariana após o tratamento com quimioterápicos existe também significativa redução da libido e da função sexual, pela simultânea queda da produção androgênica e estrogênica dos ovários.

A presença de aparente função ovariana normal ao término da quimioterapia não poderá ser concluída como se nenhum dano ovariano tivesse ocorrido. Este dano às vezes poderá ser evidenciado somente na evolução dos meses e se a sobrevida ocorre, evidenciou-se que o dano ovariano foi maior quando substâncias alquilantes foram empregadas²²(C).

A amenorreia induzida após o emprego de quimioterápicos poderá espontaneamente resolver-se com o retorno da função ovariana à normalidade, mas este retorno dependerá essencialmente da idade das pacientes. Pacientes com idade superior a 25 anos têm maior risco de desenvolverem falência ovariana precoce, e este risco será 12 vezes maior após a idade de 30 anos, conforme estudos de Andrieu et al.²³(C), Schilsky et al.²⁴(C) e Larsen et al.²⁵(C).

Danos da radioterapia sobre o útero não grávido

O grau do dano uterino causado pela radioterapia dependerá da dose total direcionada à pélvis e também da área total irradiada.

A dose total da irradiação destinada ao útero é variável e depende das diversas patologias envolvidas. Nos linfomas, a média é de 35 Gy, e nos sarcomas, de 70 Gy²⁶(C).

A evolução natural pós-radioterapia permite estabelecer fases distintas na evolução desse processo, sendo reconhecido primeiramente uma fase vascular, a qual é assintomática, e na qual sucederá um processo inflamatório crônico. Depois uma fase fibroblástica, na qual há uma infiltração de fibroblastos com gradual fibrose e, finalmente, uma terceira fase conceituada como matricial, com neoformação conjuntiva e atrofia do tecido fibroso²⁷(C).

Por sua vez, as características uterinas serão afetadas no volume do órgão, no fluxo sanguíneo e também na proliferação endometrial.

Quanto à histologia dos úteros irradiados, foi possível observar que estes sofrem duas mudanças muito distintas, sendo a primeira ao nível endometrial, na qual se observa necrose-atrofia e processo inflamatório subepitelial, e mais tardiamente fibrose na camada superficial e formação de vasos telangectásicos na camada mais profunda. No miométrio, há esclerose arteriolar, fibrose e atrofia muscular.

Foi observado também que a extensão destes danos uterinos terá variabilidade conforme a idade das pacientes. Evidenciou-se que essas lesões serão mais severas nos úteros de meninas que ainda não tenham entrado na puberdade. Bath, Wallace e Critchley²⁸(C)

demonstraram uma correlação direta entre a idade das pacientes, o estado do desenvolvimento puberal na ocasião da irradiação, com volume final do útero, e concluíram que este volume final uterino foi menor nas meninas de menor idade e também naquelas com menores níveis de desenvolvimento puberal.

Arrive et al.²⁹(C) evidenciaram, por ressonância magnética, que em 11 pacientes cujas pélvis foram irradiadas por neoplasias do colo uterino na pré-menopausa, já com 1 mês após a irradiação, uma significativa redução da densidade do miométrio e que no 3º mês pós irradiação ocorreria também severa redução no volume uterino.

Danos possíveis da prévia radioterapia e ou da quimioterapia sobre o útero grávido

As reais extensões dos danos que a radioterapia prévia poderá induzir sobre a competência uterina para iniciar e manter uma gestação é muitas vezes difícil de compreender e quantificar.

Em 2004, Larsen et al.³⁰(C) observaram que em pacientes jovens que foram submetidas a tratamento radioterápico o volume dos úteros era sensivelmente menor, e esta anormalidade propiciaria riscos maiores para o inadequado desenvolvimento e progressão das gestações intrauterinas.

Green, Hall e Zevon³¹(C) e Sanders et al.³²(C), em amplo material estudado, mostraram a possibilidade de ocorrência após a radioterapia de alto risco de abortamento precoce, partos pré-termos, restrição no crescimento fetal intrauterino e baixo peso ao nascer dos recém-nascidos. Assim foi observado na pós-radioterapia:

Invasão Placentária Anormal

É uma possibilidade de ocorrência quando o útero foi anteriormente irradiado. O que se suspeita é que ocorra uma conversão das artérias uterinas espiraladas e das artérias distais em vasos ativos, e estes estarão em conexão direta com os vilos placentários, propiciando desse modo tal fenômeno. Hawkins e Smith³³(C) e Norwitz et al.³⁴(C) descreveram a ocorrência de placentação anormal como placentas acretas e percretas, e ainda nestas pacientes, um maior risco para a ruptura uterina espontânea durante a evolução das gestações. Conseqüentemente, há imperiosa necessidade, antes da ocorrência da gravidez, de avaliar adequadamente a espessura muscular uterina, caso contrário haverá um maior risco de placentação anormal.

Interrupções prematuras das gestações

Sua ocorrência, tendo em vista a associação de procedimentos terapêuticos como a radioterapia, quimioterapia ou ambas, tem merecido observação e análises cuidadosas. Green et al.³⁵(C) analisaram a ocorrência de gestações em mulheres com sobrevida superior há 5 anos após a ocorrência do câncer e que o apresentaram em idade inferior aos 21 anos. Foram avaliadas 1.915

pacientes com um total de 4.029 gestações. Deste total, 63% tiveram recém-nascidos vivos, 1%, natimortos, 15%, partos prematuros inviáveis e 17%, abortamentos.

Neste estudo, o risco de interrupção prematura das gestações só foi maior naquelas mulheres cujos ovários anteriormente haviam recebido radioterapia, e este risco relativo foi de 1.86. O aumento do risco de abortamentos no 2º trimestre em úteros previamente irradiados foi também maior e evidenciado por Wallace et al.^{2(C)}, principalmente nas mulheres que haviam recebido dose de irradiação pélvica entre 22 e 30 Gy.

Anomalias fetais

Nos anos 90, diversos autores como Critchley et al.^{36(C)} e Li et al.^{37(C)} descreveram o possível risco aumentado de anomalias congênitas e de doenças malignas na infância de crianças cujas mães haviam sido tratadas com radioterapia por terem apresentado previamente um câncer na infância ou durante a adolescência.

Quanto aos diferentes agentes quimioterápicos, sabe-se que os mesmos são mutagênicos e têm o potencial de causarem anomalias cromossômicas nas células germinativas.

Em vista disto, diversos estudos têm avaliado tais alterações, embora as conclusões definitivas não tenham sido ainda estabelecidas devido ao pequeno número de pacientes acompanhados. Tal foi a conclusão de Hawkins, Smith e Curtice^{38(C)} e Green et al.^{35(C)} em estudos retrospectivos.

Número de nascidos vivos

Green et al.^{35(C)}, em 2002, observaram que o número de nascidos vivos foi seguramente menor no grupo das pacientes que sobreviveram pós-tratamento de um câncer do que no grupo controle. Esta observação permitiu ainda concluir que naquele grupo de pacientes com câncer que recebeu radioterapia a taxa de nascidos vivos foi menor do que no grupo daquelas que foram submetidas somente a tratamento quimioterápico.

Entre os diversos quimioterápicos empregados, o único agente que interferiu diretamente na redução do número de nascidos vivos foi a dactinomicina, e nenhum outro agente alquilante foi implicado pelo seu uso a longo prazo.

Baixo peso ao nascer

Na avaliação do baixo peso dos recém-nascidos ao nascer, torna-se necessário referir o estudo procedido por Hawkins et al.^{33(C)}, Green et al.^{35(C)} e Li et al.^{37(C)}. Concluíram os autores que filhos de pacientes tratadas de tumor de Wilms e que foram submetidas a radioterapia pélvica tiveram pesos ao nascer sensivelmente menores do que naquelas em que não se empregou a radioterapia.

Danos das drogas quimioterápicas sobre o útero

O conhecimento das ações que as drogas quimioterápicas poderiam exercer sobre o útero isoladamente ainda não está bem evidenciado, e nenhum estudo histológico foi realizado até o momento, que permita concluir sobre os diversos parâmetros uterinos como volume, circulação e grau de características da fibra muscular lesados. Foi observado que mulheres que anteriormente foram submetidas a tratamento quimioterápico com vários agentes e que estavam desejosas de engravidar e empregaram a oócito doação mostraram na evolução das gestações uma taxa maior de abortamentos espontâneos. O efeito deletério suspeitado nessa eventualidade seria devido ao efeito citotóxico dos quimioterápicos ao nível da camada basal do endométrio, conforme referência de Li et al.^{37(C)}, Hawkins et al.^{38(C)} e Holm et al.^{39(C)}.

Doença do enxerto contra hospedeiro

Conhecida como Graft-versus-Host Disease (GVHD), são manifestações diversas onde as células do doador reagem atacando as células do receptor, por vezes em períodos curtos com manifestações agudas ou em outras fases, mesmo com manifestações tardias e crônicas. Em vista disso, poderão suceder lesões em todo o organismo do receptor após transplantes alogênicos da medula óssea.

As manifestações clínicas agudas, quando estas lesões ocorrem antes de serem completados 100 dias do transplante de medula óssea ou mesmo manifestações crônicas após 3 ou mais meses do transplante, poderão ser tipo “rash” cutâneos, alterações nas unhas e fâneros, alterações gastrointestinais como náuseas, diarreia e redução da fome e do peso, bem como mucosas secas e irritadas, em área ocular ou, por vezes, mesmo nos genitais, tipo “mucosite”.

A vagina ressecada ou quebradiça em sua mucosa, parcial ou totalmente, poderá ser queixa referida pelas pacientes após o transplante de medula óssea, sendo esta ocorrência às vezes confundida com a atrofia genital pela falência ovariana.

Conclusões

Analisando todos os possíveis danos sobre o aparelho genital feminino podemos concluir que os danos sobre os ovários condicionados pela radioterapia, como a ocorrência de falência ovariana precoce, estão diretamente relacionados com a idade da paciente, com o tempo e a dose de irradiação recebida. Além disso, o efeito dos quimioterápicos sobre os ovários e o risco de induzirem danos ovarianos dependerão do tipo e dos agentes

empregados, e os agentes alquilantes têm maior possibilidade de danificarem a estrutura ovariana.

O tratamento radioterápico é também capaz de induzir, a nível uterino, dano na fibra muscular uterina, sendo este dano maior nas adolescentes impúberes. Observou-se que o emprego da radioterapia antes de uma gestação é capaz de condicionar uma inadequada competência à musculatura miometrial.

Foi também evidenciado que poderá suceder uma placentação anormalmente inserida em úteros que tenham sido previamente irradiados.

Diversos agentes quimioterápicos poderão ser mutagênicos e ter o potencial de causar anomalias cromossômicas nas células germinativas.

É controverso se também o número de nascidos vivos oriundos de mães anteriormente submetidas a tratamento quimioterápico foi menor do que em grupos normais, embora este número tenha sido menor naquelas que utilizaram a dactinobicina.

A doença do enxerto contra hospedeiro é uma ocorrência que poderá existir com lesões viscerais ou cutâneas, mesmo nos genitais, e simular processos atróficos locais.

Leituras suplementares

- Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Blood*. 1988;6:813-8.
- Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117-21
- Thomas PRM, Winstansly D, Peckhman MJ et al. Reproductive and endocrine function in patients with Hodgkin's disease: effects of oophorectomy and irradiation. *Br J Cancer* 1976;33:226-31
- Grisby P, Russel A, Bruner D, Eifel P, Koh W, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Intern J Rad Oncol Biol Phys*. 1995; 31:1281-99.
- Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87:3045-52.
- Bath LE, Wallace WHB, Critchley HOD. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:107-14
- Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattameni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol*. 1989;62:905-8
- Sy Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J rad Oncol Biol Phys*. 1990;19:873-80.
- Borini A, Bonu MA, Cotichchio G, et al. Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2004;82:602-05.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-10.
- Otkay K, Buyuk E. Ovarian transplantation in humans: indications, techniques and the risk of reseeded cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113: S45-S47.
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Eng J Med*. 2005;353:318-21.
- Moffa M, Biacchiardi CP, Fagioli E, et al. Ovarian tissue cryostorage and grafting: an option to preserve fertility in pediatric patients with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:29-44.
- Martin JR, Kodaman P, Otkay K, et al. Ovarian cryopreservation with transposition of contralateral ovary: a combined approach for fertility preservation in women receiving pelvic radiation. *Fertil Steril*. 2007;87:189.e5-89.e7.
- Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod*. 2004;19:1612-7.
- Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiol Oncol Biol Phys*. 2005;62:738-44.
- Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. *Amer J Obstet Gynecol*. 1992;166:788-93.
- Akar M, Otkay K. Restoration of ovarian endocrine function by ovarian transplantation. *Trends Endocrinol Met*. 2005;16:374-80.
- Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FL. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Eng J Med* 1973;289:1159-62.
- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reprod Update*. 2001;7:534-43.
- Kenney LB, Nicholson HS, Brasseur C, Mills JL, Robison LL, et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1966;78:169-76.
- Stroud JS, Match D, Rader J, Powell M, Thaker PH. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertil Steril*. 2009;92(2):417-27.
- Andrieu JM, Ochoa-Molina ME. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin disease. *Cancer*, 1983;52: 435-8,
- Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, et al. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med*. 1981;71:552-56.
- Larsen EC, Jorn M, Kjeld S, Reznitzer C, Andersen AI. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy treated. *J Clin Endocrinol Met*. 2003;88:5307-14.
- Chargari C, Castadot P, Gillion N, Bauduceau O, Vedrine L, et al. Impact of radiotherapy on fertility in female patients. *Bull Cancer*. 2009;96:1005-11.
- Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;34:64-68.
- Bath LE, Wallace WHB, Critchley HOD. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *Br J Obstet Gynaecol*. 2002;109:107-14.
- Arrive L, Chang YC, Hricak H, et al. Radiation-induced uterine changes: MR imaging. *Radiology* 1989;170:55-58.
- Larsen EC, Scmiegelow K, Reznitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obste Gynecol*. 2004;83:96-02.
- Green DM, Hall B, Zevon MA. Pregnancy outcome after treatment for acute lymphoblastic leukemia during childhood or adolescence. *Cancer*. 1989;64: 2335-39.
- Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone-marrow transplantation. *Blodd*. 1996;87:3045-52.
- Hawkins MM, Smith RA. Pregnancies outcome in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer*. 1989;43:399-02.
- Norwitz ER, Stern HM, Grier H, et al. Placenta percreta and uterine rupture associated with prior whole body radiation therapy. *Obste Gynecol*. 2001;98: 929-31.
- Green DM, Whiton 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;187:1070-80.
- Critchley HOD, Wallace WHB, Shalet SM, Mantora H, Higginson J. Abdominal irradiation in childhood: the potential for pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*. 1992;99:392-94.
- Li FP, Fine W, Jaffe N, Holmes GE, Holmes FF. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst*. 1979;62:1193-97.
- Hawkins MM, Smith RA, Curtice LJ. Childhood cancer survivors and their offspring studied through a proposal survey of general practitioners: preliminary results. *J R Coll Gen Prat*. 1988;38:102-05.
- Holm H, Nysom K, Brocks V, et al. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogenic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:259-63.