



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển  
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: [jsde.nctu.edu.vn](http://jsde.nctu.edu.vn)



## KHẢ NĂNG SINH SẢN, CÓ THAI VÀ UNG THƯ VÚ

Lâm Đức Tâm<sup>1\*</sup>, Phạm Đắc Lộc<sup>1</sup>, Phan Vinh Nghi<sup>1</sup>, Lê Thị Gái<sup>1</sup>, Nguyễn Tấn Hưng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

\*Người chịu trách nhiệm bài viết: Lâm Đức Tâm (email: [ldtam@ctump.edu.vn](mailto:ldtam@ctump.edu.vn))

Ngày nhận bài: 7/7/2023

Ngày duyệt bài: 17/7/2023

**Title:** Fertility, pregnancy  
and breast cancer

### ABSTRACT

*With advances in the methods of cancer treatment used in modern medicine, the number of breast cancer survivors has been consistently rising. As the number of women who wish to become pregnant after being diagnosed with breast cancer increases, it is necessary to consider fertility preservation in these patients. However, medical doctors may be unaware of the importance of fertility preservation among cancer patients, as most patients do not share their concerns about fertility with their doctors. Considering the time spent choosing and undergoing treatment, an early referral to a reproductive specialist is the best way to prevent a delay in cancer treatment. Since it is not easy to make decisions regarding cancer diagnosis and fertility, patients should be given enough time for decision-making, and to allow for this, an early referral will provide them with sufficient time to choose an appropriate method of fertility preservation. The currently available options of fertility preservation for patients with breast cancer include cryopreservation of embryos, oocytes, and ovarian tissue, as well as gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before and during chemotherapy. An appropriate method of fertility preservation must be selected through consultations between individual patients and health professionals, and an analysis of the pros and cons of different options.*

### TÓM TẮT

*Với sự tiến bộ trong các phương pháp điều trị ung thư được sử dụng trong y học hiện đại, số lượng người sống sót sau ung thư vú*

đã liên tục tăng. Khi số lượng phụ nữ mong muốn mang thai sau được chẩn đoán mắc ung thư vú tăng lên, cần xem xét bảo tồn khả năng sinh sản cho những bệnh nhân này. Tuy nhiên, các bác sĩ có thể không nhận ra tầm quan trọng của việc bảo tồn khả năng sinh sản ở bệnh nhân ung thư vì hầu hết bệnh nhân không chia sẻ lo lắng về khả năng sinh sản với bác sĩ của họ. Xét về thời gian dành cho việc lựa chọn và tiến hành điều trị, việc giới thiệu sớm đến chuyên gia sinh sản là cách tốt nhất để tránh trì hoãn trong điều trị ung thư. Vì không dễ dàng để đưa ra quyết định về các vấn đề liên quan đến điều trị ung thư và bảo tồn khả năng sinh sản, nên bệnh nhân cần được cung cấp đủ thời gian để đưa ra quyết định, và để cho phép điều này, việc được tư vấn sớm sẽ cung cấp cho bệnh nhân đủ thời gian để lựa chọn phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản phù hợp. Các phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản hiện có cho bệnh nhân ung thư vú bao gồm trữ lạnh phôi, trữ lạnh noãn trưởng thành, trữ lạnh noãn non, trữ lạnh mô buồng trứng và điều trị hormone kích thích tuyến yên giải phóng hormone gonadotropin trước và trong quá trình hóa trị. Một phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản phù hợp phải được lựa chọn thông qua cuộc thảo luận giữa từng bệnh nhân, bác sĩ ung thư và bác sĩ sản phụ khoa cùng phân tích các ưu điểm và nhược điểm của các phương pháp khác nhau.

## 1. GIỚI THIỆU

Ung thư vú là một trong những dạng ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, vì vậy việc tư vấn về khả năng sinh sản trong nhóm bệnh nhân này là rất quan trọng trước khi tiến hành các biện pháp điều trị. Một số loại thuốc hóa trị có thể gây độc hại cho buồng trứng, gây mất chức năng sản xuất trứng, điều này có ý nghĩa lâm sàng đáng kể. Các chất alkylating agent như cyclophosphamide đã được chứng minh là gây lão hóa buồng trứng.

Ung thư vú là một trong những loại ung thư nhạy cảm với hormone estrogen. Việc điều

chỉnh nồng độ estrogen và progesterone trong quá trình kích thích buồng trứng để trữ trứng hoặc trữ phôi cần được xem xét để giảm thiểu nồng độ estrogen trong máu. Một liệu pháp ức chế hormone như tamoxifen đã được chứng minh giúp kéo dài tuổi thọ của bệnh nhân mắc ung thư nhạy cảm với estrogen, tuy nhiên nó cũng làm tăng thời gian mong con. Tùy thuộc vào độ tuổi, tình trạng bệnh và khả năng trì hoãn điều trị, bác sĩ sẽ đưa ra các biện pháp điều trị để tối ưu hóa khả năng sinh sản.

Có nhiều lựa chọn được đưa ra để giảm thiểu nồng độ estrogen trong máu trong quá

trình kích thích buồng trứng. Lựa chọn đầu tiên là sử dụng letrozole, một chất ức chế men aromatase, trong quá trình kích thích buồng trứng và sau khi tiến hành chọc hút trứng. Lựa chọn thứ hai là sử dụng letrozole trong quá trình kích thích buồng trứng và sau đó sử dụng GnRH antagonist. Trong cả hai lựa chọn, việc sử dụng GnRH agonist để trưởng thành noãn được khuyến cáo hơn việc sử dụng hCG, vì GnRH agonist giúp giảm sự sản xuất estradiol từ tế bào hạt do đỉnh LH sau khi sử dụng GnRH agonist có thời gian ngắn hơn.

Trong số các trường hợp ung thư vú, phần lớn là ngẫu nhiên, tuy nhiên một tỷ lệ rất nhỏ được do di truyền, đặc biệt ở phụ nữ có tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng. Do đó, xét nghiệm di truyền được thực hiện trên những người mắc ung thư vú ở tuổi trẻ hoặc có tiền sử gia đình. Mặc dù tỷ lệ mang gen đột biến trong dân số tổng thể thấp, nhưng phần lớn những người mắc ung thư vú di truyền mang gen đột biến BRCA1 và BRCA2. Những người mang gen đột biến thường được tư vấn tiến hành phẫu thuật cắt bỏ vú hoặc cắt bỏ buồng trứng và vòi trứng để giảm nguy cơ. Thường thì phẫu thuật được thực hiện trước tuổi của thành viên trẻ nhất trong gia đình bị mắc bệnh. Nếu việc cắt bỏ buồng trứng không thể trì hoãn, tư vấn bảo tồn sinh sản là một lựa chọn. Trữ trứng hoặc trữ phôi là các phương pháp tốt nhất, phụ thuộc vào tình trạng gia đình. Tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng trữ mô buồng trứng đối với bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng do nguy cơ tái phát khi cấy ghép mô tự thân. Bệnh nhân không có hạn chế thời gian trước phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng nên có thể thực hiện nhiều chu kỳ IVF để tích lũy trứng hoặc phôi.

Khoảng 50% phụ nữ dưới 40 tuổi ở các nước phát triển được chẩn đoán mắc ung thư vú vẫn chưa sinh đủ con, hoặc có thể do sinh con muộn. Mặc dù 80% bệnh nhân ở nhóm tuổi này không có bệnh di căn xa trong lúc chẩn đoán dự kiến sống lâu dài, chủ yếu nhờ vào sự tiến bộ trong hóa trị hỗ trợ và điều trị hormone, nhưng hầu hết các liệu pháp cứu sống này ảnh hưởng tiêu cực đến khả năng sinh sản. Khả năng sinh sản có thể ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Trong số những lo lắng của những người sống sót sau ung thư vú ở độ tuổi trẻ, vấn đề liên quan đến sinh sản đứng thứ hai chỉ sau nỗi sợ tái phát ung thư. Việc xin trứng, mang thai hộ và nhận con nuôi là những lựa chọn tiềm năng cho phụ nữ bị mất khả năng sinh sản do liệu trình điều trị; tuy nhiên, ngay cả khi những lựa chọn này đơn giản, rẻ tiền và phổ biến - mà thực tế không phải như vậy - nhiều phụ nữ vẫn muốn là mẹ sinh học của con cái mình. Hiện có các phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản hiệu quả và an toàn. Trong một cuộc khảo sát với bệnh nhân châu Âu mắc ung thư vú nhận tư vấn bảo tồn khả năng sinh sản, hầu hết báo cáo rằng nó đã khơi gợi một cảm giác hy vọng sâu sắc và có vai trò quan trọng trong việc cải thiện cuộc sống của họ, bất kể liệu họ cuối cùng có chọn tiếp tục bảo tồn khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây nhằm tăng sự chú ý đến vấn đề sinh sản tại các trung tâm ung thư chỉ ra rằng khoảng 50% phụ nữ có ý định sinh con trước khi chẩn đoán ung thư vú không được giới thiệu để được tư vấn bảo tồn khả năng sinh sản. Nhiều bệnh nhân không tiếp cận bảo tồn khả năng sinh sản nên cuối cùng đã trải qua sự hối tiếc sâu sắc. Tình trạng lo ngại không có

cơ sở của nhà cung cấp dịch vụ y tế về sự an toàn và hiệu quả của những thủ tục này, gây ra tình trạng cản trở bệnh nhân tiếp cận bảo tồn khả năng sinh sản, cũng là một vấn đề đáng lo ngại.

Chúng tôi cung cấp một tóm tắt ngắn gọn về tác động của điều trị ung thư vú đối với chức năng buồng trứng, xem xét các phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản phổ biến nhất cho bệnh nhân trẻ mắc ung thư vú và tóm tắt bằng chứng ủng hộ sự an toàn của kích thích buồng trứng và mang thai sau điều trị cho nhóm này. Chúng tôi cũng cung cấp danh sách tài nguyên liên quan cho bệnh nhân và nhà cung cấp dịch vụ y tế. Mặc dù tập trung vào bệnh nhân mắc ung thư vú, một số thông tin sẽ áp dụng cho bất kỳ bệnh nhân nào sắp nhận liệu pháp gây tổn thương buồng trứng để điều trị một loại ung thư không liên quan đến buồng trứng.

## **2. ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ ĐỐI VỚI CHỨC NĂNG BUỒNG TRỨNG**

Phụ nữ được sinh ra với một số lượng hữu hạn nang trứng, còn được gọi là dự trữ buồng trứng. Dự trữ buồng trứng này giảm đi theo thời gian cho đến khi mãn kinh hoặc suy buồng trứng. Khi dự trữ buồng trứng giảm đi, khả năng sinh sản cũng giảm đi. Ung thư vú ở bệnh nhân dưới 40 tuổi thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn hơn và có tính chất sinh học phức tạp hơn so với ung thư vú ở phụ nữ lớn tuổi hơn, nên hầu hết bệnh nhân trong nhóm tuổi này sẽ cần điều trị hóa trị. Tác động có hại của các chất chống ung thư đối với buồng trứng là khác nhau và phụ thuộc vào đối tượng sử dụng, liều lượng điều trị tích lũy, tuổi của bệnh nhân và dự trữ buồng trứng ban đầu. Hóa trị thường gây ít nhất

một giai đoạn mất kinh nguyệt tạm thời do sự vắng mặt của nang buồng trứng đang phát triển. Kinh nguyệt sẽ trở lại trong vòng 3-4 tháng nhưng có thể kéo dài đến 2 năm. Tuy nhiên, nếu dự trữ buồng trứng đã bị suy giảm đến mức suy buồng trứng, kinh nguyệt sẽ không trở lại. Cyclophosphamide, một chất alkylating thường được sử dụng trong hầu hết các liệu pháp hóa trị hỗ trợ, đặc biệt độc hại đối với buồng trứng và tác động có hại lớn hơn đối với phụ nữ lớn tuổi. Với các liệu pháp hóa trị ung thư vú phổ biến hiện nay (thường bao gồm cyclophosphamide, kết hợp với adriamycin hoặc epirubicin, có hoặc không có taxane), phụ nữ điều trị trước tuổi 41 có nguy cơ suy giảm buồng trứng vĩnh viễn từ 9% đến 46%; với những người 41 tuổi trở lên, nguy cơ suy giảm buồng trứng cao hơn nhiều. Taxane - paclitaxel và docetaxel - có vẻ chỉ ảnh hưởng nhỏ đến chức năng buồng trứng.

Rất khó để đánh giá tác động có hại của các chất hóa trị đối với khả năng sinh sản ở phụ nữ có kinh trở lại sau điều trị. Thay đổi trong mức độ AMH và AFC (được đo bằng siêu âm qua ngã âm đạo) có mối liên hệ mật thiết với giảm dự trữ buồng trứng nhưng không nhất thiết có thể dự đoán được khả năng sinh sản trong tương lai. Vì chỉ có 10% của buồng trứng dùng để duy trì chu kỳ rụng trứng đều đặn, việc có kinh nguyệt không loại trừ sự giảm dự trữ buồng trứng. Ngoài ra, ngay cả khi không trở nên vô sinh ngay lập tức, hầu hết phụ nữ điều trị với chất alkylating cũng sẽ trải qua giảm dự trữ buồng trứng và mãn kinh sớm hơn so với những gì họ đã có, với ước tính cho thấy các liệu trình hóa trị sẽ "lão hóa" buồng trứng từ 5-10 năm về mặt chức năng sinh sản.

Khoảng hai phần ba bệnh nhân trẻ mắc ung thư vú có bệnh dương tính với receptor estrogen (ER+), và tất cả trừ những người bệnh không xâm lấn hoặc xâm lấn ít nhất cần điều trị thay đổi hoócmon kéo dài từ 5-10 năm do khả năng phản ứng với hoócmon của khối u. Mặc dù điều trị nội tiết học không ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng buồng trứng, nhưng nó có thể dẫn đến trì hoãn sinh con và do đó dự trữ buồng trứng sẽ giảm sút tự nhiên theo tuổi. Bệnh nhân không phản ứng với nội tiết học (ER-) thường chờ từ 2-3 năm trước khi cố gắng mang thai sau khi chẩn đoán và điều trị. Lúc này nguy cơ tái phát cao nhất. Điều này là vì tái phát hầu như không thể chữa khỏi và hầu hết phụ nữ không muốn sinh con khi mẹ có thể mất trước khi chúng trưởng thành. Vì bức xạ tới vùng vú, thành bức xạ ngực hoặc bức xạ địa phương không ảnh hưởng đến chức năng buồng trứng.

Hội Khoa học Ung thư Mỹ khuyến nghị một cách mạnh mẽ từ năm 2006, 2013 và 2018 rằng lựa chọn bảo tồn khả năng sinh sản nên được thảo luận càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán ung thư với bất kỳ bệnh nhân nào trong độ tuổi sinh sản có khả năng sinh sản bị ảnh hưởng bởi điều trị ung thư. Khuyến nghị này sẽ áp dụng cho đa số bệnh nhân trẻ mới được chẩn đoán ung thư vú mà không có tái phát.

### **3. CÁC PHƯƠNG PHÁP BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN**

#### **3.1 Trữ lạnh phôi thai**

Trong quá khứ, trữ lạnh phôi là phương pháp duy nhất cho các nữ bệnh nhân ung thư mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản. Tuy nhiên, trữ lạnh phôi yêu cầu sự tham gia của đối tác nam hoặc sử dụng tinh trùng từ nguồn tặng,

điều này mở ra những quan ngại về mặt đạo đức và pháp lý về số phận của những phôi từ mô côi nếu bệnh nhân qua đời hoặc nếu bệnh nhân và đối tác chia tay.

#### **3.2 Trữ lạnh noãn trưởng thành MII**

Các bệnh nhân không có đối tác, từ chối tinh trùng từ nguồn tài trợ hoặc trữ lạnh phôi có thể chọn kích thích buồng trứng và thu thập trứng để đông lạnh và sau đó rã đông trứng khi cần sử dụng. Trữ lạnh noãn trưởng thành hiện được khuyến cáo là lựa chọn hàng đầu trong bảo tồn khả năng sinh sản của nữ giới. Hiện nay, trữ lạnh noãn MII bằng phương pháp vitrification đã được chứng minh có hiệu quả tương đương với noãn tươi khi đánh giá kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm. Tại Tây Ban Nha, Cobo và cộng sự (2011) báo cáo tỷ lệ sống của noãn sau rã với phương pháp vitrification là 97%, tỷ lệ thụ tinh, phân chia và hình thành phôi nang lần lượt là 76%, 94% và 49%. Tỷ lệ thai đạt 65% và sảy thai là 20%. Nhóm Tây Ban Nha là đơn vị thụ tinh trong ống nghiệm lớn nhất châu Âu và đã sử dụng phương pháp thủy tinh hóa trong chương trình cho nhận noãn. Chỉ riêng nhóm này đã cho ra đời hơn 1.000 trẻ khỏe mạnh từ noãn đông lạnh. Dựa trên dữ liệu có sẵn, Ủy ban Thực hành Y học Sinh sản đã đề xuất bảo tồn buồng trứng cho phụ nữ có nguy cơ cao suy buồng trứng và không phù hợp để trữ lạnh phôi thai.

*Dự báo tỷ lệ sinh sống theo tuổi và số noãn trữ MII:*

Nghiên cứu của Cobo và cộng sự năm 2015 giúp xác định tỷ lệ sinh sống cộng dồn theo tuổi và theo số noãn trữ lạnh. Theo đó, để đạt tỷ lệ sinh sống cao, một phụ nữ  $\leq 35$  tuổi sẽ cần

khoảng 15 noãn, từ 36 – 37 tuổi cần 16 noãn, 38 – 39 tuổi cần 18 noãn nhưng nếu từ 40 tuổi trở lên thì cần đến 55 noãn. Nếu chỉ căn cứ theo số noãn, nghiên cứu này ước tính tỷ lệ sinh sống cộng dồn sẽ đạt 39% nếu có khoảng 10 noãn, 67,5% với 15 noãn, 80% nếu có 20 noãn và 95,5% nếu có 40 noãn. Trong khoảng 5 – 10 noãn, mỗi noãn thu hoạch được thêm sẽ tăng tỷ lệ sinh sống lên 3,9%, tỷ lệ này sẽ là 5,6% trong khoảng 10 – 15 noãn, nhưng chỉ tăng nhẹ từ 1 đến 2,6% ở khoảng 15 noãn trở lên.

Các nhà nghiên cứu người Mỹ (Goldman và cs, 2017) đã xây dựng một phương trình nhằm dự đoán số noãn trưởng thành cần thu nhận dựa trên tuổi lúc trữ lạnh và tỷ lệ sinh sống thành công. Phương trình này được xây dựng dựa trên 520 chu kỳ điều trị ICSI tại chỗ từ tháng 01/2011 đến tháng 03/2015 của các phụ nữ có dự trữ buồng trứng bình thường và 14.500 phôi được thực hiện PGS của một lab xét nghiệm bên ngoài. Để có thể thiết lập phương trình dự đoán này, một số giả định được đặt ra gồm: tỷ lệ noãn sống sau rã là 95% đối với phụ nữ < 36 tuổi và phụ nữ cho noãn, và tỷ lệ này còn 85% đối với phụ nữ ≥ 36 tuổi, tỷ lệ sinh sống đối với 1 phôi nang nguyên bội là 60%.

Công thức ước tính tỷ lệ sinh sống dựa trên số noãn trưởng thành và tuổi bệnh nhân:

$p(\text{sinh sống}) = 1 - [1 - 0,6 * p(\text{phôi nguyên bội}) * p(\text{phôi nang})]$  số noãn trưởng thành

Trong đó  $p(\text{phôi nang})$  và  $p(\text{phôi nguyên bội})$  được tính dựa vào tuổi bệnh nhân và số noãn thu được.

Ở phụ nữ trẻ dưới 35 tuổi, xác suất sinh ít nhất 1 con sống sẽ khoảng 80% nếu người đó có 15 noãn và 90% nếu người đó có 20 noãn. Đối

với bệnh nhân ≥ 40 tuổi, cần ít nhất 30 noãn để đạt tỷ lệ sinh sống từ 20% đến 65%. Với người 44 tuổi, xác suất sinh sống tối đa chỉ đạt 55% khi người đó có thể trữ lạnh dự phòng 100 noãn.

#### *Sức khỏe trẻ từ noãn trữ lạnh MII:*

Một tổng quan dữ liệu hồi cứu (Noyes và cs, 2009) gồm 58 báo cáo từ năm 1986 đến năm 2008 trên 609 trẻ sinh sống từ noãn trữ lạnh, trong đó có 308 trẻ từ kỹ thuật đông lạnh chậm, 289 trẻ từ kỹ thuật thủy tinh hóa và 12 trẻ từ cả hai kỹ thuật. Thêm vào đó, có 327 trẻ sinh sống khác cũng được xác định. Trong số tổng cộng 936 trẻ sinh sống, có 1,3% (12 trẻ) có bất thường khi sinh: 3 trẻ khiếm khuyết vách liên thất, 1 trẻ hẹp mũi sau, 1 trẻ hẹp đường mật, 1 trẻ bị hội chứng Rubinstein - Taybi, 1 trẻ bị hội chứng Arnold - Chiari, 1 trẻ hở hàm ếch, 3 trẻ bị bàn chân khoèo và 1 trẻ bị u máu ở da. So với các bất thường bẩm sinh ở trẻ từ thai tự nhiên, không có khác biệt nào được ghi nhận. Theo Trung tâm kiểm soát bệnh (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), bất thường bẩm sinh liên quan đến gen hoặc cấu trúc nặng xảy ra khoảng 3% trong số trẻ sinh sống tại Hoa Kỳ.

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên cỡ mẫu rất lớn được thực hiện bởi Cobo và cộng sự (2014) đánh giá kết cục sản khoa và sơ sinh của các trẻ sinh ra từ noãn trữ lạnh so với noãn tươi. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 01/2007 đến tháng 05/2012 trên 2.281 trẻ sơ sinh từ 1.823 ca sinh, trong đó có 1.224 trẻ sinh từ noãn tươi và 1.027 trẻ sinh từ noãn trữ lạnh.

Về kết cục sản khoa, nhóm noãn trữ lạnh có kết cục tương đương với nhóm sử dụng noãn tươi ở hầu hết các kết cục quan trọng như đái



tháo đường, tăng huyết áp thai kỳ, xuất huyết ba tháng giữa và cuối của thai kỳ, sinh non, tuổi thai trung bình lúc sinh và biến chứng sau sinh. Các kết cục sơ sinh khác, như cân nặng và chiều cao lúc sinh, chỉ số apgar, tử vong chu sinh, nhập NICU,... cũng không có sự khác biệt, ngoại trừ tỷ lệ sinh bé gái có phần cao hơn trong nhóm noãn trữ lạnh ( $p < 0,003$ ).

### 3.3 Trữ lạnh noãn non

So với noãn trưởng thành MII, trữ lạnh noãn non không hiệu quả bằng. Vì vậy, chỉ nên thực hiện trữ lạnh noãn non trong trường hợp bệnh nhân không thể trữ noãn MII do: (i) không còn đủ thời gian để kích thích buồng trứng, (ii) sự gia tăng nồng độ estrogen có thể làm nặng hơn bệnh lý ung thư, (iii) bảo tồn khả năng sinh sản ở trẻ gái chưa dậy thì.

Trong trường hợp chọc hút noãn non, nghiên cứu cho thấy nên nuôi cấy noãn GV trưởng thành rồi tiến hành trữ noãn MII. Joseph và cộng sự (2013) so sánh hiệu quả của trữ noãn GV và MI ngay sau chọc hút noãn non (nhóm 1) so với nuôi trưởng thành noãn rồi mới tiến hành trữ lạnh (nhóm 2). Nhóm 1 gồm 12 noãn GV và 15 noãn MI ( $n = 27$ ). Nhóm 2 gồm 38 noãn GV và 31 noãn MI ( $n = 69$ ). Nghiên cứu cho thấy nhóm 2 có tỷ lệ trưởng thành noãn cao hơn gấp đôi so với nhóm 1. Tỷ lệ trưởng thành noãn của nhóm 1 và nhóm 2 lần lượt là 39% và 77%. Tỷ lệ noãn sống sau rã đông thì không khác biệt giữa hai nhóm, lần lượt là 85% và 83%. Tổng kết chung, tỷ lệ thu hồi noãn khả dụng sau trữ lạnh noãn GV và MI, sau đó rã đông rồi nuôi trưởng thành chỉ là 33%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm nuôi trưởng thành rồi mới trữ lạnh là 64%.

### 3.4 Trữ lạnh mô buồng trứng

Trữ lạnh noãn non có khuyết điểm là khó thu hồi được nhiều noãn ở bệnh nhân không có buồng trứng đa nang. Một giải pháp khác của bảo tồn khả năng sinh sản là trữ lạnh mô buồng trứng, trong đó toàn bộ mô lành buồng trứng sẽ được lấy ra ngoài, trữ lạnh và sẽ được cấy ghép lại vào cơ thể sau khi bệnh nhân hoàn tất quá trình điều trị ung thư. Tuy nhiên, kỹ thuật trữ lạnh mô buồng trứng chưa phổ biến như chọc hút và trữ lạnh noãn, và hiện vẫn được xem là một thử nghiệm. Trữ lạnh mô buồng trứng cũng như tiến trình cấy ghép lại mô buồng trứng vào cơ thể đòi hỏi đội ngũ có trình độ kỹ thuật cao và quy trình hoàn chỉnh.

Một yếu tố khác của việc trữ lạnh mô buồng trứng cần cân nhắc là bệnh nhân có khả năng chịu đựng được một cuộc phẫu thuật nội soi hay không. Cần đánh giá tổng thể chức năng đông cầm máu, nguy cơ nhiễm trùng, các nguy cơ về gây mê hồi sức và nguy cơ di căn hoặc lây nhiễm tế bào ung thư vào mô buồng trứng.

Trường hợp có thai tự nhiên và sinh sống đầu tiên sau khi cấy ghép lại mô buồng trứng trữ lạnh vào cơ thể được báo cáo vào năm 2004. Kể từ đó đến nay, đã có khoảng 100 trẻ ra đời sau kỹ thuật này. Một phân tích gồm 60 trường hợp cấy ghép mô buồng trứng ở Bỉ, Đan Mạch và Tây Ban Nha cho thấy hơn 90% phụ nữ được cấy ghép có biểu hiện hoạt động của buồng trứng, trong khoảng thời gian trung vị là 4 tháng sau cấy ghép. 18% số phụ nữ này đã có thai, phần lớn là thai tự nhiên và có 12 ca sinh sống từ 6 phụ nữ. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ có thai sau cấy ghép là 27,5 – 31% và tỷ lệ sinh sống là 22,5%. Có trường hợp được báo

cáo đã mang thai 3 lần với mảnh cấy ghép hoạt động kéo dài đến 10 năm.

Việc cấy ghép lại mô buồng trứng vào cơ thể không phải lúc nào cũng thuận lợi, đặc biệt một số nhà khoa học quan ngại về việc có thể đưa tế bào ác tính trở lại cơ thể (tế bào ung thư của bản thân buồng trứng hoặc di căn từ cơ quan khác tới). Vì vậy, các nhà khoa học đang nghiên cứu kỹ thuật phân lập tế bào noãn từ mô buồng trứng, kích thích phát triển và gây trưởng thành noãn in vitro sau đó thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Mô hình này đã thành công ở chuột, trong một ngày không xa quy trình và hệ thống nuôi cấy noãn phân lập từ mô trữ lạnh buồng trứng có thể sớm áp dụng thành công ở người.

### **3.5 Ức chế buồng trứng trong khi hóa trị**

Một vài nghiên cứu đã cho thấy rằng ức chế buồng trứng có thể bảo vệ buồng trứng trong khi hóa trị do nó tạm thời ‘đóng’ buồng trứng (nghĩa là không có hành kinh nữa). Ức chế buồng trứng gồm tiêm hàng tháng thuốc như là Goserelin (Zoladex). Bắt đầu tiêm trước khi hóa trị và tiếp tục tiêm trong suốt điều trị hóa trị. Hành kinh sẽ bắt đầu lại trong vòng ba tới sáu tháng sau khi dừng điều trị nội tiết, trừ khi bạn mãn kinh tự nhiên trong khi điều trị. Tuy nhiên, thậm chí nếu hành kinh quay trở lại thì điều đó không nhất thiết có nghĩa là bạn đã bảo tồn được khả năng sinh sản của mình. Tính hiệu quả của ức chế buồng trứng để bảo tồn khả năng sinh sản vẫn còn đang tranh cãi và không thể thay thế các phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản khác như là đông lạnh trứng và phôi. Cần nhiều nghiên cứu nữa để thiết lập vai trò của ức chế buồng trứng trong khi hóa trị để bảo tồn khả năng sinh sản.

Tiêm một GnRH agonist như leuprolide (3,75 mg tiêm bắp) hoặc goserelin (3,6 mg tiêm dưới da bụng) ít nhất 1 tuần trước quá trình hóa trị và sau đó tiêm mỗi 4 tuần cho đến khi kết thúc quá trình hóa trị đã được chứng minh trong các nghiên cứu ngẫu nhiên và phân tích tổng hợp làm giảm nguy cơ mất kinh vĩnh viễn. Trong phân tích tổng hợp lớn nhất cho đến nay, được công bố năm 2015, tỷ lệ suy giảm sớm buồng trứng ở 1.231 bệnh nhân ung thư vú giảm từ 34% xuống còn 19% (OR:0,36, 95%CI:0,23-0,57). Một phân tích tổng hợp năm 2018 của 5 nghiên cứu ung thư vú lớn nhất sử dụng dữ liệu bệnh nhân riêng biệt đã cho kết quả tương tự. Các phác đồ hóa trị được sử dụng trong các nghiên cứu này tương tự hoặc có khả năng tác động đến buồng trứng hơn so với các phác đồ hóa trị hiện tại. Hạn chế chính của tài liệu hiện có là hầu hết các nghiên cứu sử dụng mất kinh như kết quả chính, với số lượng bệnh nhân mang thai ghi nhận trong thời gian nghiên cứu tương đối ít. Mặc dù phân tích tổng hợp năm 2015 cho thấy sự tăng đáng kể về số lượng phụ nữ mang được điều trị so với không được điều trị bằng GnRH agonist (37 [10,5%] so với 20 [5,5%],  $p = 0,03$ ), ý định mang thai trong hai nhóm không được đánh giá. Trong cập nhật gần đây nhất, Hội Khoa học Ung thư Lâm sàng Mỹ khuyến nghị phụ nữ mong muốn tối đa hóa khả năng sinh sản sau điều trị không coi lựa chọn này là một phương án thay thế cho việc bảo tồn trứng hoặc phôi thai.

### **4. VIỆC BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN VÀ MANG THAI SAU ĐIỀU TRỊ**

Bởi vì hầu hết các ung thư vú là dương tính với ER+, ngay cả ở phụ nữ trẻ, việc tiếp xúc với



mức độ hormone nữ cao về mặt sinh lý hoặc được lý đối với những phụ nữ này là đáng lo ngại. Trả lời các câu hỏi nghiên cứu về sự an toàn của mang thai sau khi mắc ung thư vú đặc biệt phức tạp vì không thể tiến hành thử nghiệm kiểm soát ngẫu nhiên. Hiện có hạn chế về bằng chứng để hướng dẫn thực hành.

#### **4.1 Mang thai thông qua quá trình thụ tinh tự nhiên**

Cho đến gần đây, không có dữ liệu xác định nào về sự an toàn của việc mang thai sau khi mắc ung thư vú, và nhiều phụ nữ đã có thai, đặc biệt là những người bị bệnh ER+, đã được khuyến nghị phá thai do mức estrogen rất cao liên quan đến thai kỳ. Trong một nghiên cứu quan sát năm 2018, Lambertini và đồng nghiệp đã so sánh 333 bệnh nhân có thai sau khi mắc ung thư vú với 874 bệnh nhân không có thai và theo dõi những người tham gia trong khoảng thời gian trung vị là 9,6 năm sau khi chẩn đoán và 7,2 năm sau khi mang thai. Đối với 57% phụ nữ mắc bệnh ER+, không có sự khác biệt về tỷ lệ sống tồn không bệnh (tỷ lệ nguy cơ [HR] 0,94, khoảng tin cậy 95% [CI] 0,70-1,26) hoặc tỷ lệ sống tồn toàn bộ (HR 0,84, CI 95% 0,60-1,18). Thú vị là đối với bệnh nhân ER-, đã quan sát thấy tỷ lệ sống tồn toàn bộ tốt hơn trong nhóm phụ nữ có thai (HR 0,57, CI 95% 0,36-0,90). Ngoài ra, không có sự khác biệt về tỷ lệ sống tồn ở nhóm phụ nữ cho con bú so với nhóm không cho con bú. Một nghiên cứu quan sát gần đây trên dân số Á-Âu đã chỉ ra tỷ lệ tử vong thấp đáng kể trong số những bệnh nhân có thai so với những người không có thai, đặc biệt là trong nhóm ER+.

Chưa có sự đồng ý về thời điểm tốt nhất để có thai sau khi chẩn đoán ung thư vú. Hầu hết các

khối u ER- tái phát xảy ra trong 2-3 năm đầu sau điều trị; do đó, nhiều phụ nữ chọn chờ đến sau giai đoạn đó để cố gắng mang thai. Đối với phụ nữ có khối u ER+, tình hình phức tạp hơn, vì họ được khuyến nghị hoàn thành 5-10 năm điều trị hormone hỗ trợ, trong suốt thời gian đó, việc mang thai là chống chỉ định (do tamoxifen có tác động gây dị tật) hoặc về mặt sinh lý không khả thi (với việc ức chế chức năng buồng trứng và chất ức chế aromatase). Tuy nhiên, chưa có bằng chứng từ các nghiên cứu hồi cứu ngày nay cho thấy việc gián đoạn điều trị hormone sớm để mang thai tăng nguy cơ tái phát.

#### **4.2 Kích thích buồng trứng kiểm soát để bảo tồn khả năng sinh sản**

Lý thuyết, mức độ estrogen do kích thích buồng trứng gây ra có thể làm tăng tốc độ phát triển của bất kỳ tế bào ung thư nhỏ còn lại sau khi loại bỏ khối u ER+ (trước khi tiến hành điều trị hệ thống hỗ trợ bổ sung) hoặc của khối u cục bộ/khu vực chưa được điều trị ở phụ nữ dự định tiến hành hóa trị trước mổ. Do đó, để giảm mức độ estrogen trong huyết thanh trong quá trình kích thích buồng trứng, thường sử dụng chất ức chế aromatase như letrozole kết hợp với kích thích tuyến yên. Sự tăng cao của estrogen trong vài ngày kích thích chỉ bằng một năm đến một phần mười mức độ duy trì trong suốt vài tháng trong thai kỳ [39]. Tất cả các nghiên cứu cho đến nay đều cho thấy kết quả ung thư tương tự hoặc tốt hơn cho bệnh nhân mắc ung thư vú đã trải qua kích thích buồng trứng so với nhóm bệnh nhân không kích thích. Tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu này đều có thời gian theo dõi ngắn (< 7 năm), và trong một số nghiên cứu, có những khác biệt tiềm năng quan trọng giữa

nhóm thí nghiệm và nhóm đối chứng. Trong nghiên cứu duy nhất bao gồm một số lượng đáng kể phụ nữ đã trải qua kích thích buồng trứng trước khi loại bỏ khối u bằng phẫu thuật, không có tăng nguy cơ tái phát ung thư được quan sát sau một thời gian theo dõi trung bình 43 tháng. Do việc áp dụng rộng rãi việc bảo tồn tinh trùng hoặc phôi thai qua đông lạnh còn khá mới mẻ, hiện chỉ có một số báo cáo ít về kết quả ung thư vú cho phụ nữ có thai sau khi cấy phôi so với những người có thai tự nhiên. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào cho thấy sự tăng nguy cơ tái phát ung thư.

## 5. KẾT LUẬN

Hầu hết bệnh nhân mắc ung thư vú trong độ tuổi sinh sản sẽ cần điều trị hóa trị hệ thống sau phẫu thuật. Giải thích về tác động tiêu cực của

hóa trị lên chức năng buồng trứng nói chung và khả năng sinh sản đặc biệt cần được thực hiện trong quá trình cung cấp thông tin về hóa trị. Thường xuyên thảo luận về kế hoạch sinh con với các bệnh nhân trẻ mắc ung thư vú ngay sau khi chẩn đoán và đề nghị giới thiệu sớm đến phòng khám sinh sản cho những người chưa hoàn thành gia đình giúp các bệnh nhân này có thể lựa chọn từ nhiều phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản an toàn và ngày càng thành công mà không làm trì hoãn quá trình điều trị ung thư. Hơn nữa, việc chỉ đơn giản thảo luận như vậy gửi đến những phụ nữ trẻ thông điệp tích cực mạnh mẽ rằng họ được kỳ vọng không chỉ có một tuổi thọ bình thường mà còn tiếp tục theo đuổi những mục tiêu và ước mơ mà họ đã có trước khi mắc bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. (2019). *Canadian cancer statistics*. Toronto: Canadian Cancer Society; 2019. Available: [www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN](http://www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN) (accessed 2019 Nov. 29).
- [2] Ruddy, K.J., Geller, S.I., & Tamimi, R.M. et al. (2014). Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 32:1151-6.
- [3] Ruggeri, M., Pagan, E., & Bagnardi, V. et al. (2019). Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European centers. *Breast*, 47:85-92.
- [4] Deshpande, N.A., Braun, I.M., & Meyer, F.L. (2015). Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: a systematic review. *Cancer*, 121:3938-47.
- [5] Peate, M., Meiser, B., & Hickey, M. et al. (2009). The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*, 116:215-23.
- [6] Gorman, J.R., Usita, P.M., & Madlensky, L. et al. (2011). Young breast cancer survivors: their perspectives on treatment and fertility concerns. *Cancer Nurs*, 34:32-40.
- [7] Partridge, A.H., Ruddy, K.J., & Barry, W.T. et al. (2019). A randomized study to improve care for young women with breast

- cancer at community and academic oncology practices in the United States: the Young and Strong study. *Cancer*, 125: 1799-806.
- [8] Lambertini, M., Di Maio, M., & Pagani, O. et al. (2017). A survey on physicians' knowledge, practice and attitudes on fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients. *Breast*, 32(Suppl 1):S85-6.
- [9] Wallace, W.H.B, Kelsey, T.W. (2010). Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*, 5:e8772.
- [10] Azim, H.A. Jr., Partridge, A.H. (2014). Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2014;16:427.
- [11] Donnez, J., Dolmans, M.M. (2017). Fertility preservation in women. *N Engl J Med*, 377:1657-65.
- [12] Letourneau, J.M., Ebbel, E.E., & Katz, P.P. et al. (2012). Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemo- therapy for cancer. *Cancer*, 118:1933-9.
- [13] Poorvu, P.D., Frazier, A.L., & Feraco, A.M. et al. (2019). Cancer treatment related infertility: a critical review of the evidence. *JNCI Cancer Spectr*, 3:pkz008.
- [14] Ter Welle-Butalid, M.E.E., Vriens, IJHI, Derhaag JGJ, et al. (2019). Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *J Assist Reprod Genet*, 36:2593-604.
- [15] Anderson, R.A., Remedios, R., Kirkwood, A.A. et al. (2018). Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19:1328-37.
- [16] Wo, J.Y., Viswanathan, A.N. (2009). The impact of radiotherapy on fertility, pregnancy and neonatal outcomes of female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73:1304-12.
- [17] Levine, J.M., Kelvin, J.F., & Quinn, G.P. et al. (2015). Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer*, 121:1532-9.
- [18] Duffy, C.M., Allen, S.M., & Clark, M.A. (2005). Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23:766-73.
- [19] Copson, E.R., Maishman, T.C., & Tapper, W.J. et al. (2018). Germline BRCA mutations and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 19:169-80.
- [20] Lee, S.J., Schover, L.R., & Partridge, A.H. et al. (2006). American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*, 24:2917-31.
- [21] Loren, A.W., Mangu, P.B., & Beck, L.N. et al. (2013). American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31:2500-10.
- [22] Oktay, K., Harvey, B.E., & Partridge, A.H. et al. (2018). Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 36: 1994-2001.
- [23] Lambertini, M., Richard, F., & Nguyen, B. et al. (2019). Ovarian function and fertility preservation in breast cancer: Should gonadotropin-releasing hormone agonist be administered to all

- premenopausal patients receiving chemotherapy? *Clin Med Insights Reprod Health*, 13:1179558119828393.
- [24] Lambertini, M., Ceppi, M., & Poggio, F. et al. (2015). Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients; a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*, 26:2408-19.
- [25] Lambertini, M., Moore, H.C.F., & Leonard, R.C.F. et al. (2018). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists 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*, 36: 1981-90.
- [26] Lambertini, M., Kroman, N., & Ameye, L. et al. (2018). Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*, 110:426-9.
- [27] Chuang, S.C., Lin, C.H., & Lu, Y.S. et al. (2019). Mortality of pregnancy following breast cancer diagnoses in Taiwanese women. *Oncologist*, 25:e252-8.
- [28] Berger, J.C., Clericuzio, C.L. (2008). Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *Am J Med Genet A*, 146A:2141-4.
- [29] Oktay, K., Buyuk, E., & Libertella, N. et al. (2005). Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*, 23:4347-53.
- [30] Letourneau, J.M., Wald, K., & Sinha, N. et al. (2020). Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. *Cancer*, 126:487-95.
- [31] Rodriguez-Wallberg, K.A., Eloranta, S., & Krawiec, K. et al. (2018). Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 167:761-9.
- [32] Rodgers, R.J., Reid, G.D., & Koch, J. et al. (2017). The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod*, 32:1033-45.
- [33] Muñoz, E., Domingo, J., & De Castro, G. et al. (2019). Ovarian stimulation for oocyte vitrification does not modify disease-free survival and overall survival rates in patients with early breast cancer. *Reprod Biomed Online*, 39:860-7.
- [34] Lambertini, M., Fontanella, C. (2018). How reliable are the safety data on hormonal stimulation for fertility preservation in young women with newly diagnosed early breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*, 168:773-4.
- [35] Goldrat, O., Kroman, N., & Peccatori, F.A. et al. (2015). Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer*, 51:1490-6.
- [36] Cobo, A., García-Velasco, J.A., Coello, A., Domingo, J., Pellicer, A., & Remohí, J. (2016). Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*, 105:755-64.e8.

- [37] Doyle, J.O., Richter, K.S., Lim, J., Stillman, R.J., Graham, J.R., & Tucker, M.J. (2016). Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril*, 105:459- 66.e2.
- [38] Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110:380-6.
- [39] Cobo, A., Serra, V., Garrido, N., Olmo, I., Pellicer, A., & Remohí, J. (2014). Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril*, 102:1006-15.
- [40] Cobo, A., Garrido, N., Pellicer, A., & Remohí, J. (2015). *Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.020>.
- [41] Cobo, A., Remohi, J., Chang, C.C., & Nagy, Z.P. (2011). Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online*, 11: 300–8.
- [42] Donnez, J., Dolmans, M.M., Demylle, D., Jadoul, P., Pirard, C., Squifflet, J., Martinez-Madrid, B., & Van Laugendonck, A. (2004). Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 364:1405-1410.
- [43] Francisca Martinez. (2017). Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril*, 108:407-15.
- [44] Goldman, R.H., Racowsky, C., Farland, L.V., Munné, S., Ribustello, L. & Fox, J.H. (2017). Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Human Reproduction*, Vol.32, No.4 pp. 853-859.
- [45] Hoyert, D., Mathews, T., Menacker, F. et al. (2006). Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics*, 117, 168-183.
- [46] Joseph, A., Lee, Jason Barritt, Rose Marie Moschini, Richard, E., Slifkin, & Alan, B. (2013). Copperman. Optimizing human oocyte cryopreservation for fertility preservation patients: should we mature then freeze or freeze then mature? *Fertil Steril*, 99:1356-62.
- [47] Noyes, N., Porcu, E., & Borini, A. (2009). Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reproductive BioMedicine Online*. Vol 18 No 6, pages 769-776.
- [48] Anderson, R.A., Wallace, W.H.B. & Telfer, E.E. (2017). Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives. *Human Reproduction Open*, pp. 1-9.
- [49] Kim, S., Klemp, J., & Fabian, C. (2011). "Breast cancer and fertility preservation". *Fertil Steril*, 95: 1535-43.
- [50] Goss, P., Ingle, J., Martino, S., Robert, N., & Muss, H. et al. (2003). "A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer". *NEJM*, 349: 1793-1802.