

## Fertilité et cancer du sein: Ou en est-on ?

Ghalleg M<sup>1</sup>, Triki A<sup>2</sup>, Naija L<sup>3</sup>, Chemlali M<sup>4</sup>, Ben Hassouna J Rahal K<sup>5</sup>

*Surgical oncology department; Salah Azeiz Institute of Oncology Tunis Tunisia*

---

**Abstract:** Avec de plus en plus de femmes en âge de procréer, et Grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein est en constante amélioration donc la question de la fertilité et de sa conservation est devenue fondamentale et partie intégrante du traitement de ces patientes. Le but de cette revue est de montrer l'impact des différentes thérapeutiques sur la fertilité et exposer les différents moyens à disposition pour conserver la fertilité.

---

### I. Introduction

Grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques locorégionaux et systémiques, le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein est en constante amélioration. Avec approximativement 15 % de femmes en âge de procréer (1,2), la question de la fertilité et de sa conservation est devenue fondamentale. Les données de la littérature montrent que le taux de grossesse chez les femmes survivantes du cancer est significativement plus bas. Cette différence est plus marquée chez les femmes aux antécédents de cancer du sein que chez les survivantes du cancer en général. (3) Malgré ces données, les risques sur la fertilité ainsi que les moyens de préservation restent des sujets sous-discutés par les Oncologues (4). L'oncofertilité doit désormais faire partie intégrante du traitement du cancer du sein de la femme jeune.

Cette Revue de la littérature abordera le sujet de la fertilité et du cancer du sein en traitant deux volets importants :

\*l'impact des différentes thérapeutiques sur la fertilité

\*les moyens à disposition pour conserver la fertilité

### II. Méthodologie

Une revue de la littérature a été effectuée à partir de la base de données Pubmed, Science Direct et Google scholar en utilisant les mots clés suivant, seuls ou associés : Breast carcinoma, Fertility, Chemotherapy and Assisted reproductive technologie. Les articles en français et anglais ont été sélectionnés par les auteurs en fonction de leur date de parution (postérieure à 1990), de l'importance des séries présentées et de la pertinence de l'article en rapport avec le sujet traité.

### III. Discussion

#### A) Impact des différentes modalités thérapeutiques du cancer du sein sur la fertilité :

##### 1) Difficulté d'évaluation de l'impact des différentes modalités thérapeutiques du cancer du sein:

De multiples raisons rendent ce sujet difficile à étudier. Premièrement, La rareté des études qui ont rapporté des données de suivi à moyen et long terme telle que la reprise des menstruations, le taux de grossesses menées à terme ou l'âge à la ménopause après traitement systémique.(5) Deuxièmement, il est difficile de trouver un bon déterminant de la fertilité. Les menstruations, étant un déterminant facile à obtenir, ont constitué le déterminant le plus utilisé dans la littérature. Mais menstruations ne sont pas synonyme de fertilité et les données de la littérature montrent une diminution de la réserve ovarienne malgré la reprise des menstruations chez la femme après le Traitement systémique. (6,7) Dernièrement, peu de recherches ont essayé de retrouver des facteurs spécifiques à la patiente, mis à part l'âge, pouvant déterminer sa fertilité. Une étude rétrospective faite par Abusief and al (8) montre que l'odd-ratio pour développer une aménorrhée chimioinduite (ACI) est respectivement de 10,1 et 39,5 chez des patientes âgées de 30 à 39 ans et des patientes de 40 à 45 ans comparativement à un groupe de référence formé par des femmes de moins de 35 ans. De ce fait, prendre en considération la moyenne des taux d'ACI chez les femmes préménopausiques s'avère être d'une importance limitée.

##### 2) Le traitement systémique (Tableau1):

Le risque des ACI est directement corrélé à la dose de cyclophosphamide, agent alkylant très gonadotoxique. (7,9) Dans l'étude de Bines and al (10) L'association cyclophosphamide/ méthotrexate/ 5-fluoro uracile (CMF) induit significativement plus de ACI que l'association doxorubicin/ cyclophosphamide (AC) (69% versus 34%) Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'association CMF contient une dose

plus élevée de cyclophosphamide. (10) L'impact sur la fertilité de la voie d'administration, du rythme, et de la durée du protocole est pour l'instant non clairement établi. (10)

Quant aux Taxanes, leur effet en association avec le Protocole AC est encore sujet à controverse. En effet, certaines études rapportent une augmentation significative de risque sur la fertilité (11), alors que d'autres ne montrent pas de différence de risque significative. (8,12) Concernant le Docetaxel, l'étude de Poorvu and al (12), n'objective aucune toxicité surajoutée du protocole Docetaxel/ Cyclophosphamide (TC) comparativement au protocole AC. Néanmoins, étant donné que cette étude porte sur un nombre peu élevé de patientes, ces résultats sont à prendre avec précautions et d'autres études de plus grande envergure sont nécessaires.

Pour les tumeurs du sein HER 2 positives, les données de la littérature ne montrent pas de risque surajouté sur la fertilité après un traitement d'un an par le Trastuzumab. (8) Une récente étude faite par Ruddy et al (13), qui s'est penchée sur l'AMI après traitement par Paclitaxel/ Trastuzumab, a montré que l'AMI était probablement due au Paclitaxel et que les taux d'AMI n'étaient pas significativement plus élevés que les taux d'aménorrhée naturelle chez des patientes d'âge similaire. Cependant ces données nécessitent un complément d'investigation par d'autres séries. Un dernier volet du traitement systémique s'attache à l'Hormonothérapie par Tamoxifène. Plusieurs études ont montrées un effet délétère du Tamoxifène sur la fertilité (8, 14,15). Cet effet ne serait pas causé par une action gonadotoxique directe. Il serait plutôt dû aux irrégularités menstruelles induites par le traitement, ainsi qu'à la déplétion de la réserve ovarienne avec l'âge durant les 5 à 10 années de traitement. (1) La conclusion pour ce chapitre est la nécessité de retrouver des facteurs spécifiques pouvant prédire le risque d'AMI. Certaines études ont étudié le taux de l'hormone antimüllérienne avant le traitement et les résultats montrent qu'ils pourraient être un facteur prédictif de retour des menstruations et de conservation de la réserve ovarienne.(16-18)

Protocole de chimiothérapie	Âge <30 ans	Âge de 31 à 35 ans	Âge de 36 à 40 ans
CMF(19)	19%	30-40%	
CMF(10) *toutes les patientes ont reçu au moins 3 mois de CMF	40%		
CMF(10) Patientes ayant reçu du CMF indépendamment de la durée	4%		50%
Cyclophosphamide/ Epirubicin/ 5-Fluoro uracile (20)	47%		
Contenant de la Doxorubicin (10)	0%	33%	
Doxorubicin/ Cyclophosphamide(8)	13,9%		68,2%
Doxorubicin/ Cyclophosphamide -Paclitaxel(8)	9-13%		65-73%
Doxorubicin/ Cyclophosphamide -Paclitaxel +/- Trastuzumab (12)	9-20%	19-47%	21-61%
Doxorubicin/ Cyclophosphamide -Paclitaxel / Trastuzumab (8)	0-14%		56-67%
Paclitaxel/ Trastuzumab TH(13)	28%		

**Tableau 1 :** Taux des ACI en fonction du protocole de chimiothérapie (1)

## B) Quelles sont Les différentes modalités de conservation de la fertilité chez les femmes ayant un cancer du sein ? :

Il existe un certain nombre de stratégies à disposition des patientes pour augmenter leur chance de reproduction. Nous allons détailler dans ce chapitre les différentes options avec leurs avantages et inconvénients.

### 1. Les techniques standards :

#### a. Conservation d'embryon :

C'est la méthode de référence et la plus étudiée (1).

Elle consiste en la réalisation d'une stimulation ovarienne par des hormones exogènes à la fin des menstruations pour amener les follicules à maturation. Une fécondation in vitro des ovocytes obtenus est ensuite réalisée avec Cryopréservation des embryons qui seront implantés à posteriori.(21)

Elle nécessite la présence d'un partenaire mâle pour la fécondation des Ovocytes.

#### b) Conservation des ovocytes :

Cette méthode est depuis 2012 adoptée comme technique standard par la société Américaine de Médecine Reproductive en 2012 (22).

Cependant et contrairement à la première technique décrite, les ovocytes sont cryopréservés avant leur fertilisation, offrant ainsi une alternative aux femmes célibataires.

**c) les inconvénients communs aux deux techniques :**

Les deux techniques induisent un retard de deux à six semaines dans le démarrage de la chimiothérapie du fait de la nécessité de réaliser une stimulation ovarienne durant la phase folliculaire du cycle. Pour palier à ceci, d'autres protocoles sont en cours d'étude. Les récentes données, évaluant le taux d'ovocytes aspirés et le taux d'ovocytes fertilisés après stimulation à la phase folliculaire ou durant la phase lutéale ne trouvent pas de différence significative indiquant que la stimulation est possible durant les deux phases du cycle menstruel, permettant ainsi de réduire le délai thérapeutique (23) Un deuxième inconvénient majeur est la stimulation par des œstrogènes exogènes pour induire des taux supra physiologique d'œstrogènes (24), qui peut être problématique chez des patientes avec des cancers du sein hormono-sensibles.

Pour palier à ceci d'autres alternatives ont été étudiées, notamment La technique FIV en cycle naturel qui sera développée ultérieurement, mais aussi d'autres protocoles utilisant des agents stimulants non oestrogénique. Une étude prospective portant sur 60 patientes, a montré un taux d'embryons plus élevé dans les bras FSH associé ou bien au létrozole ou au Tamoxifène que dans le bras tamoxifène seul (24) et dans une autre faite aussi par Oktay and al(25) le bras tamoxifène seul est significativement meilleur que la FIV en cycle naturel. Deux études prospectives portant sur 275 patientes, qui ont eu une FIV avant le début de leur chimiothérapie, montrent que le risque de récurrence n'est pas augmenté chez les femmes ayant eu droit aux autres protocoles de stimulation.(24,26) Le dernier travail réalisé par Oktay and al (2) a rapporté un taux de grossesse de 51,5% chez les 33 patientes stimulées par FSH et Letrozole qui étaient des taux similaires aux femmes indemnes de cancer du sein.

**Conservation Du Tissu Ovarien :**

Cette méthode est encore en cours d'investigation. Elle se montre néanmoins prometteuse (22). Elle consiste en la réalisation d'une annexectomie avec cryopréservation du tissu ovarien.

**Par la suite deux possibilités s'offrent à la patiente:**

La première option est la réimplantation autologue du tissu prélevé, la seconde est la maturation des follicules in vitro puis FIV. Le risque avec la première option est la possibilité de réintroduction de cellules génétiquement mutées. (22) Contrairement aux techniques standards, il n'y a pas de stimulation hormonale exogène ni de retard de traitement. En outre, elles peuvent aussi être proposées aux femmes célibataires (27).

**FIV en cycle naturel :**

Cette technique est en cours d'investigation avec un faible taux de réussite d'un embryon pour 60% des cycles de FIV réalisées (2,25, 27). Elle consiste en une aspiration des follicules ovariens avec une maturation et fertilisation In Vitro (25).

Elle ne nécessite pas de stimulation ovarienne mais son faible taux de succès en limite l'utilisation. (25)

**4. La castration chimique par GnRH agoniste :**

Elle consiste en une injection par mois d'un agoniste de la GnRH. Ces injections débutent une semaine avant la Chimiothérapie. Son mécanisme d'action est encore hypothétique. Selon Del Mastro et al (16), elle agirait en diminuant la perfusion ovarienne et utérine diminuant ainsi les doses de chimiothérapie reçues par ces deux organes, en stimulant les mécanismes anti apoptotique au sein de l'ovaire et finalement par la protection qu'ils confèrent aux cellules germinales totipotentes.

Deux grands essais randomisés, POEMS (Prévention of Early Menopause Study) et PROMISE (Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients) ont montré des taux de ACI significativement plus bas chez les patientes ayant eu une Chimiothérapie avec Agoniste de la GnRH que chez les femmes ayant reçu la chimiothérapie seule.(15,28) L'essai POEMS a aussi objectivé une augmentation significative du taux de grossesse (28) qui passe de 11% dans le bras Chimiothérapie seule à 21 % dans le bras chimiothérapie et agoniste GnRH (p=0,03).

Taux d'ACI	Chimiothérapie seul	Chimiothérapie +agoniste GnRH	
Essai cliniques			
POEMS (28)	22%	8%	p=0,2
PROMISE (15)	25,9%	8,9%	p<0,001

**Tableau 2 :** Taux des ACI chez les femmes ayant bénéficié de la chimiothérapie seule versus les femmes ayant reçu l'association Chimiothérapie et agoniste GnRH dans les essais POEMS et PROMISE

Cette technique reste cependant controversée du fait de la présence d'autres essais randomisés étudiant les mêmes variables avec des résultats négatifs.(29,30) Il est nécessaire de connaître les risques induits par l'adjonction des agonistes de la GnRH avec l'essai POEMS qui montre une augmentation significative des effets

indésirables de grade 2 et de la toxicité dans le bras chimiothérapie et agoniste de la GnRH (48% pour l'association versus 24% pour la chimiothérapie seule) avec une augmentation plus marquée des céphalées et des bouffées de chaleur (28).

Donc il est plus judicieux de laisser cette technique aux femmes chez lesquelles d'autres options ne sont pas réalisables (1).

### C) Quels sont les obstacles à la conservation de fertilité? :

Les données de la littérature suggèrent que seule une minorité des patientes en pré ménopause ayant eu un cancer du sein a recours aux techniques de conservation de fertilité (1). Dans la cohorte de Ruddy et al seulement 10% des 410 patientes ont eu recours à ces techniques.(13) Parmi ces femmes, un nombre encore plus réduit revient pour utiliser les embryons/ovocytes cryopréservés. Dans la série de Oktay and al réalisée en 2015, 33 femmes d'un total de 131 ont eu recours aux embryons/ovocytes cryopréservés dans une médiane de temps de 5,25 ans. (2)

Ceci est dû à plusieurs obstacles:

Premièrement, le manque d'information reçu par les patientes joue un rôle Considérable (4, 13,31). Une enquête, faite aux états-unis d'Amérique, montre que moins de la moitié des oncologues adressent les patientes à un spécialiste de la fertilité.(31) Deuxièmement, le coût induit par les différentes techniques de conservation de fertilité (32). Enfin, les inquiétudes par rapport à la patiente (le risque de récurrence, le retard du traitement et l'anxiété par rapport à l'avenir de la grossesse.)(1,33) Nous sommes donc en droit de se poser la question de la sûreté de la grossesse après un cancer du sein. Deux grandes études se sont intéressées à cette question: la méta analyse de Azim et al (26), qui a rassemblé les données de 14 autres études antérieurs et l'étude prospective danoise de Kroman et al(34), qui a rapporté 371 cas de femmes ayant réussi à procréer après cancer du sein. Les deux études ont prouvé que la grossesse ne constituait pas un facteur favorisant de survenue de récides. Certaines études ont même identifié la grossesse comme étant associée à une survie prolongée et ceci peut être expliqué par le fait que les survivantes du cancer désirant avoir un enfant auraient un style de vie plus sain que leur équivalent sain (35).En 2013, une étude prospective multicentrique a étudié la survie sans récides après grossesse chez les survivantes du cancer du sein en fonction du statut Hormonal de la tumeur. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative quelque soit le statut hormonal de la tumeur par rapport aux survivantes n'ayant pas eu de grossesse. (36) En attendant les résultats de l'essai POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer), les données de la littérature actuelle portent à croire que la grossesse ne constitue pas un facteur de risque de récive.

## IV. Conclusion

Devant l'augmentation du nombre de femmes atteintes de cancer et en âge de procréer, l'oncofertilité s'impose progressivement comme un fondement de la prise en charge de ces patientes. Malgré de nombreuses études qui ont cherché à déterminer l'impact des différentes thérapeutiques sur la fertilité ultérieure de la femme, les données disponibles sont encore insuffisantes pour pouvoir déterminer avec certitude le rôle de chaque thérapeutique et essayer d'établir des facteurs prédictifs de fertilité d'où la nécessité de réaliser plus d'études randomisées multicentriques. De nos jours et avec le développement des techniques de procréation médicalement assistée, les survivantes du cancer ont vu leurs chances de tomber enceinte augmenter. Il semblerait que des protocoles de stimulation ovarienne spécifiques combinant gonadotrophines exogènes et molécules anti-estrogènes puissent être utilisés chez ces patientes. Toutefois, leur utilisation est parfaitement expérimentale tout comme la cryopréservation de fragments de tissu ovarien. Les principales barrières à l'oncofertilité sont représentées par un manque d'information aussi bien des patientes que des professionnels de la santé, par le fardeau financier qu'elle génère et par l'anxiété de la récurrence que peut induire la grossesse. Un effort supplémentaire doit être fourni pour pouvoir lever ces obstacles et fournir aux survivantes du cancer la prise en charge optimale qu'elles nécessitent.

## Références

- [1]. Waks AG, Partridge AH. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(3):355–363.
- [2]. Oktay, K., Turan, V., Bedoschi, G., Pacheco, F. S., & Moy, F. (2015). Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, JCO-2014*.
- [3]. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int J Cancer*. 2011 Sep 1;129(5):1225–36.
- [4]. Lee, S. J., Schover, L. R., Partridge, A. H., Patrizio, P., Wallace, W. H., Hagerty, K., ... & Oktay, K. (2006). American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology, 24(18)*, 2917-2931.
- [5]. Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors: Infertility in Female Cancer Survivors. *Cancer*. 2015 May 15;121(10):1532–9.
- [6]. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):638–44.

- [7]. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarianreserve. *FertilSteril*. 2012 Jan;97(1):134–140.e1.
- [8]. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-relatedamenorrhea in premenopausalwomenwithbreast cancer. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4):791–8.
- [9]. Torino, F., Barnabei, A., De Vecchis, L., Sini, V., Schittulli, F., Marchetti, P., &Corsello, S. M. (2014). Chemotherapy-inducedovariantoxicity in patients affected by endocrine-responsive earlybreast cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 89(1), 27–42.
- [10]. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarianfunction in premenopausalwomentreatedwith adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1718–1729.
- [11]. Petrek JA. Incidence, Time Course, and Determinants of MenstrualBleedingAfterBreast Cancer Treatment: A Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 6;24(7):1045–51.
- [12]. Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, et al. Treatment-relatedamenorrheaamongyoungwomen one yearfollowingdiagnosis of early-stage breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):Abstract 9523.
- [13]. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, Dang CT, Yardley DA, Moy B, et al. Chemotherapy-relatedamenorrheaafter adjuvant paclitaxel–trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer ResTreat*. 2015 Jun;151(3):589–96.
- [14]. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopauseduring the first yearafterbreast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2365–2365.
- [15]. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-inducedearlymenopause in premenopausalwomenwithbreast cancer: arandomized trial. *Jama*. 2011;306(3):269–276.
- [16]. Su H-CI, Haunschild C, Chung K, Komrokian S, Boles S, Sammel MD, et al. Prechemotherapyantimullerian hormone, age, and body size predict timing of return of ovarianfunction in youngbreast cancer patients: AMH Predicts Return of OvarianFunction. *Cancer*. 2014 Dec 1;120(23):3691–8.
- [17]. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatmentantimullerian hormone levelsdetermine rate of posttherapyovarianreserverecovery: acute changes in ovarianreserveduring and afterchemotherapy. *FertilSteril*. 2013 Feb;99(2):477–483.e1.
- [18]. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarianfunctionafterchemotherapy for earlybreast cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3404–11.
- [19]. Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1086–1094.
- [20]. Parulekar WR. Incidence and Prognostic Impact of AmenorrheaDuring Adjuvant Therapy in High-RiskPremenopausalBreast Cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study--NCIC CTG MA.5. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 8;23(25):6002–8.
- [21]. Robertson DM, Gilchrist RB, Ledger WL, Baerwald A. Randomstart or emergency IVF/in vitro maturation: a new rapidapproach to fertilitypreservation. *WomensHealth* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 24];(0). Availablefrom: <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/whe-2015-0001>
- [22]. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. FertilityPreservation for Patients With Cancer: American Society of ClinicalOncologyClinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500–10.
- [23]. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreservefertilized oocytes in cancer patients canbestarted in the luteal phase. *FertilSteril*. 2009 Oct;92(4):1360–5.
- [24]. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. Fertilitypreservation in breast cancer patients: a prospective controlledcomparison of ovarian stimulation withtamoxifen and letrozole for embryocryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23:4347–4353.
- [25]. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertilitypreservation in breast cancer patients: IVF and embryocryopreservationafterovarian stimulation withtamoxifen. *Hum Reprod*. 2003 Jan 1;18(1):90–5.
- [26]. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of FertilityPreservation by Ovarian Stimulation WithLetrozole and Gonadotropins in Patients WithBreast Cancer: A Prospective ControlledStudy. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2630–5.
- [27]. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(9):902–911.
- [28]. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection duringBreast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923–32.
- [29]. Turner NH, Partridge A, Sanna G, Di Leo A, Biganzoli L. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertilitypreservation in youngbreast cancer patients: the benefitremainsuncertain. *Ann Oncol*. 2013 Sep 1;24(9):2224–35.
- [30]. Gerber B, vonMinckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist on OvarianFunctionAfter Modern Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: The GBG 37 ZORO Study. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2334–41.
- [31]. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. PhysicianReferral for FertilityPreservation in Oncology Patients: A National Study of Practice Behaviors. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5952–7.
- [32]. Baysal O, Bastings L, Beerendonk CCM, Postma SAE, IntHout J, Verhaak CM, et al. Decision-making in femalefertilitypreservationisbalancing the expectedburden of fertilitypreservationtreatment and the wish to conceive. *Hum Reprod*. 2015 Jul 1;30(7):1625–34.
- [33]. Shnorhavorian M, Harlan LC, Smith AW, Keegan THM, Lynch CF, Prasad PK, et al. Fertilitypreservationknowledge, counseling, and actions among adolescent and youngadult patients with cancer: A population-basedstudy: Fertility Issues and AYA Patients With Cancer. *Cancer*. 2015 Oct 1;121(19):3499–506.
- [34]. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancyaftertreatment of breast cancer – A population-basedstudy on behalf of DanishBreast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008 Jan;47(4):545–9.
- [35]. Sankila, R., Hein vaara, S., &Hakulinen, T. (1994). Survival of breast cancer patients aftersubsequenttermpregnancy:“healthymothereffect”. *American journal of obstetrics and gynecology*, 170(3), 818–823.
- [36]. Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic Impact of PregnancyAfterBreast Cancer According to EstrogenReceptorStatus: A MulticenterRetrospectiveStudy. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):73–9.