

STAND VAN ZAKEN

Kan ik nog zwanger worden?

OPTIES VOOR BEHOUD VAN VRUCHTBAARHEID BIJ JONGE VROUWEN MET KANKER

Leoni A. Louwe, Nicole F. Klijn, Gonneke S.K. Pilgram en L.A.J. (Lucette) van der Westerlaken

In 2015 zijn in Nederland circa 2300 vrouwen met een leeftijd onder de 40 jaar gediagnosticeerd met kanker.

Behandeling voor kanker kan een negatief effect hebben op de vruchtbaarheid.

Door toegenomen overlevingskansen is het bespreken van dit effect en van de mogelijkheden voor fertiliteitspreservatie een belangrijk onderdeel in de counseling van deze patiënten geworden.

Cryopreservatie van eicellen en embryo's is een standaardvorm van fertiliteitspreservatie in Nederland.

Fertiliteitspreservatie door het invriezen van ovariumweefsel is een techniek die volop in ontwikkeling is. Recent is in Nederland voor het eerst na autotransplantatie van ontdooid ovariumweefsel een kind geboren.

Als het noodzakelijk is een gonadotoxische behandeling te geven, is het belangrijk om tijdig met de patiënte te spreken over fertiliteitspreservatie.

Stel, u bespreekt met een 25-jarige patiënte dat zij kanker heeft en u adviseert op korte termijn te beginnen met chemotherapie. U benoemt de positieve en negatieve effecten van deze behandeling. De kans op genezing door deze behandeling is groot, maar een bekende bijwerking van chemotherapie is verminderde vruchtbaarheid. Patiënte heeft nog geen kinderen, maar zou in de toekomst wel graag kinderen willen krijgen. Welke mogelijkheden zijn er om haar vruchtbaarheid te behouden?

In 2015 zijn 50.354 vrouwen in Nederland gediagnosticeerd met kanker. Van deze vrouwen waren er 2323 jonger dan 40 jaar.¹ De mogelijkheden voor behandeling van kanker bij kinderen en volwassenen zijn de laatste decennia verbeterd en daarmee zijn de overlevingskansen sterk gestegen. Hierdoor is er steeds meer aandacht voor de late negatieve gevolgen van de behandeling voor kanker. Een van deze gevolgen is het mogelijke optreden van premature ovariële insufficiëntie en daarmee het verlies van de vruchtbaarheid. Het is aangetoond dat dit verlies een negatieve invloed heeft op de latere kwaliteit van leven.²

COUNSELING

Als de behandeling voor kanker een risico geeft op premature ovariële insufficiëntie, dient dit met de patiënte besproken te worden.^{3,4} Zij kan dan tijdig verwezen worden naar een fertiliteitspecialist voor counseling over de mogelijkheden van fertiliteitspreservatie.⁵

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Gynaecologie, Leiden.

Drs. L.A. Louwe, gynaecoloog; drs. N.F. Klijn, fertiliteitsarts,

dr. G.S.K. Pilgram en dr.ir. L.A.J. van der Westerlaken, klinisch embryologen.

Contactpersoon: drs. N.F. Klijn (n.f.klijn@lumc.nl).

TABEL Mogelijkheden van fertiliteitspreservatie

methode	leeftijd	voorwaarde	benodigde tijd*	ingreep	kans op succes	mogelijke complicaties	experimenteel
spoed-ivf	< 40 jaar	semen beschikbaar	2-4 weken	ovariële stimulatie ovariële punctie	30% per stimulatie	overstimulatie infectie bloeding	nee
eicelvitricatie	< 40 jaar	geen	2-4 weken	ovariële stimulatie ovariële punctie	4-5% per eicel	overstimulatie infectie bloeding	nee
cryopreservatie ovariumweefsel	< 36 jaar	kans op POI > 50% risico ovariële metastasen < 0,2%	1-3 dagen	operatie algehele anesthesie	25% per transplantatie†	operatierisico	ja
ovariële transpositie	< 40 jaar	bekkenradiotherapie	1-3 dagen	operatie algehele anesthesie	60-83% behoud van ovariële functie	operatierisico metastasering in ovarium	nee
GnRH-analogen	na menarche	geen	10 dagen	injectie	effectiviteit niet bewezen	geen	nee
orale anticonceptie	na menarche	geen	0 dagen	geen	effectiviteit niet bewezen	geen	nee

GnRH = gonadotrofine-'releasing' hormoon; POI = premature ovariële insufficiëntie.

* Benodigde tijd: de tijd die nodig is om de fertiliteitspreservatie af te ronden vóórdat de gonadotoxische behandeling begint.

† Dit percentage werd genoemd in een recente publicatie.¹⁸ Het is niet zeker of dit percentage juist is, omdat er geen internationale registratie van het aantal transplantaties is.

De oncologische behandelaar is verantwoordelijk voor de juiste overdracht bij een intercollegiaal consult wat betreft de diagnose, de voorgestelde kankerbehandeling en het daarmee samenhangende risico op premature ovariële insufficiëntie. De fertiliteitspecialist bespreekt vervolgens de mogelijkheden van fertiliteitspreservatie. De punten van aandacht zijn het geschatte risico op premature ovariële insufficiëntie, hoeveel tijd er nog is tot aan het begin van de behandeling, de voor- en nadelen van de verschillende opties voor fertiliteitspreservatie en de succespercentages, voor zover die bekend zijn. Na counseling kan de patiënte weloverwogen kiezen of zij al dan niet gebruikmaakt van fertiliteitspreservatie. De frequentie waarmee oncologische behandelaren deze patiënten naar een fertiliteitspecialist verwijzen is overigens lager dan gewenst.⁶

Afhankelijk van de soort kankerbehandeling – chirurgische behandeling, lokale radiotherapie, chemotherapie, totale lichaamsbestraling met stamceltransplantatie – en het gewenste moment waarop de behandeling begint, kan fertiliteitspreservatie op verschillende manieren toegepast worden. In dit artikel zetten wij de verschillende opties naast elkaar.

FERTILITEITSPRESERVATIE

De verschillende opties van fertiliteitspreservatie zijn weergegeven in de tabel. Welke hiervan geschikt is voor een individuele vrouw, is afhankelijk van onder andere de leeftijd, de duur en dosis van de gonadotoxische behandeling, de aard en lokalisatie van de tumor, het risico op metastasering naar het ovarium, en vooral de beschikbare tijd tot het begin van de kankerbehandeling.

SPOED-IVF

Dankzij in-vitrofertilisatie (ivf) bij paren met een kinderwens is sinds eind jaren 80 veel ervaring opgedaan met het invriezen van embryo's. Een spoed-ivf-procedure met als doel het invriezen van embryo's voorafgaand aan het begin van een kankerbehandeling wordt sinds het begin van het huidige decennium uitgevoerd. Een ivf-procedure neemt 2-4 weken in beslag, aangezien er een ovariële stimulatie dient plaats te vinden om meerdere eicellen te verkrijgen. Afhankelijk van de semenkwaliteit kunnen de eicellen bevrucht worden middels ivf of intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), waarbij een zaadcel in de eicel wordt geïnjec-

KIND GEBOREN NA AUTOTRANSPLANTATIE OVARIUMWEEFSEL

Bij een 32-jarige patiënte werd 10 dagen na haar eerste bevalling een hormoonreceptor-negatief, invasief ductaal mammapcarcinoom vastgesteld (T2N1microMo), waarvoor neoadjuvante chemotherapie in trialverband werd gepland. Om de behandeling niet te hoeven uitstellen werd voorafgaand aan deze behandeling ovariumweefsel ingevroren.

Patiënte meldde zich 2 jaar na de diagnose samen met haar partner vanwege kinderwens. Het mammapcarcinoom was in complete remissie. Aanvullend onderzoek toonde premature ovariële insufficiëntie (referentiewaarden tussen haakjes): FSH: 221 U/l (2,0-21,5); LH: 59 U/l (1,0-60,0); estradiol: < 18,35 pmol/l (70-1500). Een deel van het ingevroren ovariumweefsel werd ontdooid en getransplanteerd: 2 'chips' in het ovarium en 3 'chips' onder het peritoneum rechts van de blaas. 4 maanden na de autotransplantatie herstelde de menstruele cyclus zich. Dit werd bevestigd door een forse daling van de FSH-waarde tot 23 U/l en een stijging van de estradiolconcentratie in serum met echografisch aangetoonde follikelgroei.

Bij echografisch onderzoek op een willekeurig moment in de cyclus werd follikelgroei in de ovariumchips onder het peritoneum waargenomen. Patiënte kreeg een gonadotrofine-'releasing' hormoon(GnRH)-antagonist en na ovulatie-inductie met humaan choriogonadotrofine werd bij de follikelpunctie 1 eicel verkregen. De eicel werd in vitro bevrucht en 2 dagen later vond embryotransfer van een 6-cellig embryo van goede kwaliteit plaats.

2 weken na de embryotransfer was de zwangerschapstest positief. Echografisch onderzoek bij een amenorroeduur van 6 weken en 4 dagen liet een intacte intra-uteriene eenlinggraviditeit zien. Na een zwangerschapsduur van 41 2/7 weken werd een gezonde dochter geboren met een geboortegewicht van 3825 g en een Apgar-score van 9/10.

teerd. Hierbij moet semen van de eigen partner of van een donor beschikbaar zijn. Na bevruchting en deling worden de embryo's ingevroren.

Als de patiënte later een actuele kinderwens heeft en de oncoloog 'groen licht' heeft gegeven voor het nastreven van een zwangerschap, wordt de hormonale status van de patiënte opnieuw beoordeeld. Bij amenorroe of een onregelmatige cyclus door premature ovariële insufficiëntie na de behandeling voor kanker kan een embryo ontdooid worden en volgt embryotransfer in de baarmoeder. De patiënte wordt hierop voorbereid met een oestrogeen- en progestageensubstitutieschema.

De kans op een zwangerschap in de toekomst hangt af van het aantal en de kwaliteit van de ingevroren embryo's. Per ivf-stimulatie is er gemiddeld genomen een kans van 30% op een doorgaande zwangerschap.⁷ Mogelijk ligt de kans op zwangerschap bij spoed-ivf hoger, aangezien er meestal geen sprake is van subfertiliteit bij patiënten die voor deze optie kiezen.

EICELVITRIFICATIE

Het invriezen van eicellen wordt al sinds de jaren 80 uitgevoerd met de 'slow freezing'-techniek. De zwangerschapskans met ingevroren eicellen was hierbij laag. Dit resulteerde in een eerste levendgeboren kind in 1986.⁸ In het begin van het huidige millennium is vitrificatie van eicellen als nieuwe techniek ontwikkeld. Deze techniek maakt gebruik van hogere concentraties cryoprotectanten en ultrakorte invriestijden, waardoor beschadigingen in de eicel – die ontstaan door intracellulaire vorming van ijskristallen – worden voorkomen. Sinds de invoering van deze techniek, die resulteert in hogere overle-

vingskansen van eicellen na ontdooiden, is de slow-freezingstechniek naar de achtergrond verdwenen.⁹

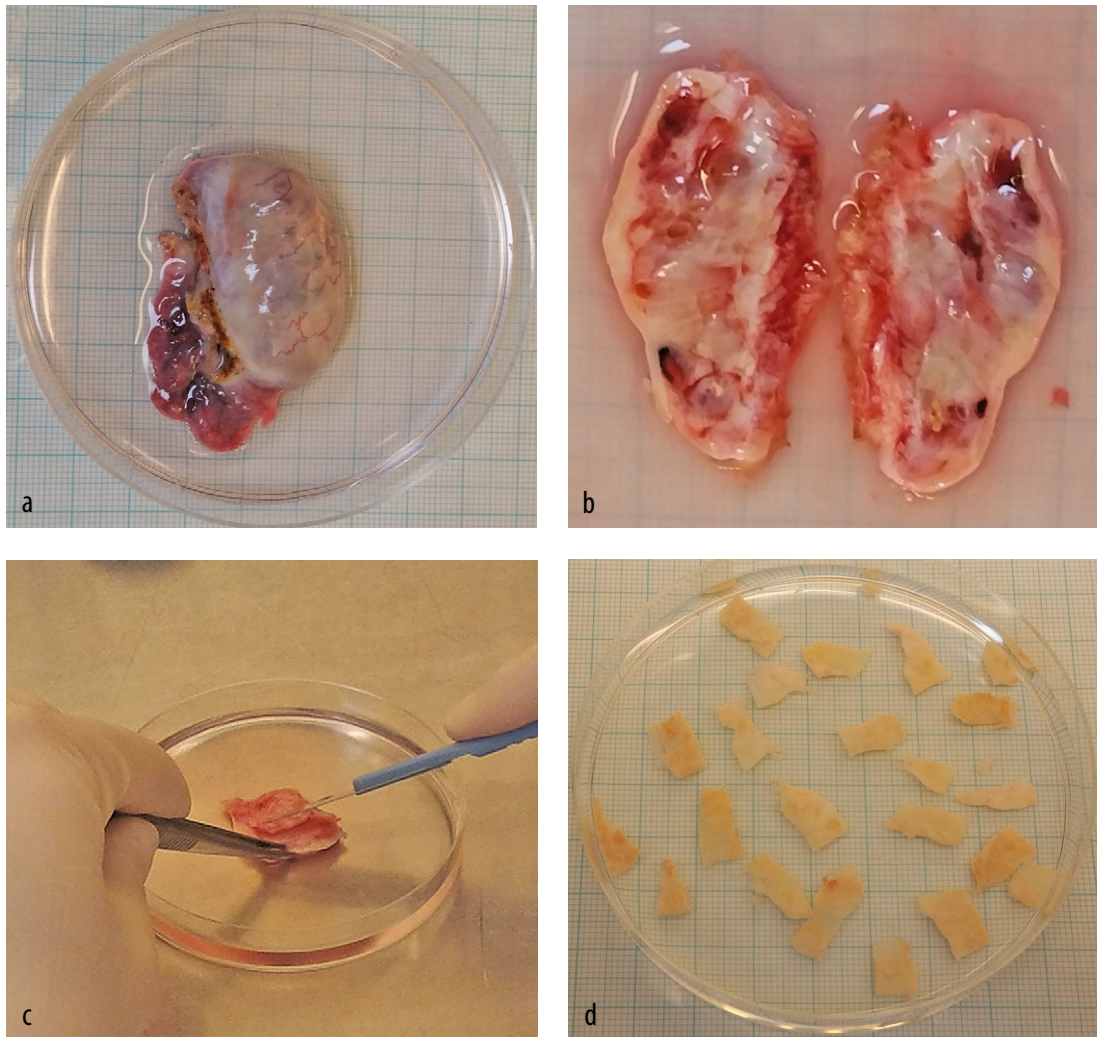
Net als bij vrouwen die een spoed-ivf ondergaan is voor eicelvitricatie een 2-4 weken durende hormonale stimulatie nodig om rijpe eicellen te verkrijgen. Deze worden vervolgens gevitriciceerd. Wanneer bij patiënten met premature ovariële insufficiëntie de kinderwens actueel is geworden, kunnen deze gevitriciceerde eicellen ontdooid worden. Enkele dagen na de bevruchting middels ICSI, als celdeling heeft plaatsgevonden, kan het embryo in de baarmoeder geplaatst worden. Hier dient de vrouw, net als bij het gebruik van ingevroren embryo's, op voorbereid te worden met een oestrogeen- en progestageensubstitutieschema.

Inmiddels is eicelvitricatie een reguliere behandelmethode met zwangerschapskansen van ongeveer 4-5% per eicel. Per eicelvitricatieprocedure is de kans op zwangerschap ongeveer even hoog als na een ivf-procedure.¹⁰

LAPAROSCOPISCHE OVARIËLE TRANSPOSITIE

Bij een indicatie voor bekkenradiotherapie – deze indicatie komt het meest voor bij vrouwen met pelvien sarcoom, lymfoom, de ziekte van Hodgkin op kinderleeftijd of cervixcarcinoom – kan overwogen worden één ovarium laparoscopisch buiten het geplande bestralingsveld te plaatsen. Het risico op premature ovariële insufficiëntie door radiotherapie is afhankelijk van de leeftijd en de stralingsdosis. Bij de afweging voor de transpositie dient ook rekening gehouden te worden met het risico op ovariële metastasering.

Vrouwen die een ovariële transpositie hebben ondergaan, kunnen meestal niet spontaan zwanger worden. De ovari-



FIGUUR Verschillende stappen in de cryopreservatie van ovariumweefsel. Cryopreservatie is een experimentele procedure waarbij doorgaans één ovarium laparoscopisch uit het lichaam verwijderd wordt. (a) Het verwijderde ovarium. (b) Geprepareerd ovariumweefsel. (c) De cortex wordt geïsoleerd. (d) Kleine snippers ('chips') van de cortex, gereed om ingevroren te worden.

ele functie blijft wel bij een hoog percentage van deze vrouwen (60-83%) behouden. Na een ivf-stimulatie kunnen bij hen de follikels van het getransponeerde ovarium onder echogelegeide abdominaal – in plaats van vaginaal – aangeprikt worden. Overigens is het onwaarschijnlijk dat een zwangerschap bij een vrouw die een dosis van > 40 Gy op de uterus heeft gehad, leidt tot een levend geboren kind.^{11,12}

ORALE ANTICONCEPTIVA

De achterliggende gedachte achter het gebruik van orale anticonceptiva tijdens de chemotherapie is dat door het tijdelijk onderdrukken van de follikelgroei, ovaria beschermd zouden zijn tegen schade.¹² Er is echter onvol-

doende bewijs voor deze veronderstelling om orale anticonceptiva voor te kunnen schrijven ten behoeve van fertiliteitspreservatie.

GNRH-ANALOGEN

Door toediening van gonadotrofine-'releasing' hormoon(GnRH)-analogen worden de receptoren voor LH en FSH in de hypofyse ongevoelig, waardoor uitschakeling van de ovariumfunctie optreedt. Het is de vraag of het kunstmatig in de overgang brengen tijdens de chemotherapie een beschermend effect heeft op het behoud van de ovariële functie. Studies hiernaar bij relatief kleine groepen hebben nog geen duidelijk preventieve werking

laten zien. Daarom is het niet gebruikelijk om toediening van GnRH-analogen te adviseren.¹²

CRYOPRESERVATIE OVARIUMWEEFSEL

Voor vrouwen bij wie de oncologische behandeling zo spoedig mogelijk dient te beginnen, is er geen tijd voor spoed-ivf of eicelvitricificatie. Cryopreservatie van ovariumweefsel is dan de enige mogelijkheid voor fertiliteitspreservatie. In de landelijke richtlijn 'Cryopreservatie van ovariumweefsel' staan voorwaarden waaraan de vrouwen moeten voldoen om voor deze procedure in aanmerking te komen.¹³ Daarbij wordt het risico op premature ovariële insufficiëntie ingeschat op basis van de leeftijd van de vrouw aan het begin van de behandeling, de soort behandeling en om welke vorm van kanker het gaat.

Uitvoering Cryopreservatie is een experimentele procedure waarbij doorgaans één ovarium laparoscopisch uit het lichaam verwijderd wordt. In het laboratorium wordt het weefsel geprepareerd, waarbij de cortex wordt geïsoleerd en in kleine stukjes ('chips') wordt ingevroren (figuur).

Voorafgaand aan het verwijderen van het ovarium is geen ovariële stimulatie nodig en loopt de start van de oncologische behandeling dus geen vertraging op. Optimale samenwerking tussen verschillende afdelingen binnen het ziekenhuis is van belang om een dergelijke ingreep binnen enkele dagen uit te kunnen voeren. Om het risico van herintroductie van de maligniteit bij terugplaatsing van het ingevroren weefsel te minimaliseren, worden na de ovariëctomie en voorafgaand aan de autotransplantatie biopten van het ovariumweefsel onderzocht op metastasen.¹⁴

Wanneer de vrouw een kinderwens heeft maar niet spontaan zwanger wordt door premature ovariële insufficiëntie, kunnen chips van het gecryopreserveerde ovariumweefsel na ontdooiing in het achtergebleven ovarium teruggeplaatst worden. Bij sommige patiënten, bijvoorbeeld wiens achtergebleven ovarium te klein is of ontbreekt, kan het weefsel ook op een andere plek in het lichaam teruggeplaatst worden, bijvoorbeeld onder het peritoneum. Herstel van de ovariële functie is beschreven vanaf 4-6 maanden na de autotransplantatie. Door herhaald echo-onderzoek en bepalingen van het hormonale profiel wordt vastgesteld of het teruggeplaatste ovariumweefsel activiteit vertoont. Herstel van de menstruele cyclus is hier het ultieme bewijs van.

Centra voor cryopreservatie Het invriezen van ovariumweefsel is een hoogtechnologisch procedure die bij een specifieke patiëntenpopulatie wordt uitgevoerd en slechts op 4 locaties in Nederland wordt aangeboden (LUMC, Radboudumc, UMCG en Erasmus MC). In 1997 begon het UMCG als eerste in Nederland op bescheiden

schaal met het cryopreservatieprogramma voor ovariumweefsel.¹⁵ Kort daarop volgde het LUMC, dat zich vervolgens als pionier op dit gebied ontwikkeld heeft. Het LUMC is nu het centrum waar de meeste cryopreservaties van ovaria zijn uitgevoerd en het enige centrum in Nederland waar autotransplantaties van ovariumweefsel hebben plaatsgevonden.

In de periode 2002-2015 is in het LUMC ovariumweefsel van 70 patiënten ingevroren. Eind 2012 vond in het LUMC de eerste autotransplantatie van ovariumweefsel in Nederland plaats. Op dit moment zijn in het LUMC 6 terugplaatsingen van ovariumweefsel bij 5 patiënten uitgevoerd. Recentelijk is bij 1 van deze vrouwen een doorgaande zwangerschap ontstaan; zij is inmiddels bevallen van een levend geboren kind (zie kader 'Kind geboren na autotransplantatie ovariumweefsel').

Succespercentage Een succespercentage van deze experimentele procedure is op dit moment nog moeilijk te geven, omdat er nog geen internationale databank is waarin geregistreerd wordt hoeveel transplantaties zijn uitgevoerd; alleen het aantal levendgeborenen wordt gepubliceerd. Een eerste doorgaande zwangerschap na deze procedure, die resulteerde in de geboorte van een levend kind, werd in 2004 beschreven.¹⁶ Wereldwijd zijn er op dit moment zeker 42 succesvolle zwangerschappen beschreven na terugplaatsing van ovariumweefsel bij patiënten met een vergelijkbare indicatie.¹⁷ Een recent overzicht vermeldt de resultaten van 4 buitenlandse centra; in die publicatie wordt een succespercentage van 25% per autotransplantatie genoemd.¹⁸

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

Hoewel het invriezen en later terugplaatsen van ovariumweefsel ook in Nederland succesvol is gebleken, blijven er vragen over de efficiëntie en de veiligheid, gezien het –overigens minimale – risico op herintroductie van de maligniteit bij de vrouw.

Toekomstige ontwikkelingen liggen niet alleen op het gebied van de invries- en ontdooimethoden, maar ook op het in vitro kweken van ovariumweefsel. Het doel hiervan is het oogsten van rijpe eicellen waarmee via ivf een zwangerschap bewerkstelligd kan worden. Deze techniek van in-vitrokweek zou de indicatiestelling voor het invriezen van ovariumweefsel kunnen verruimen. Hierdoor kunnen dan ook patiënten voor fertiliteitspreservatie in aanmerking komen bij wie het risico op metastasen in het ovarium zó groot is, dat autotransplantatie van ovariumweefsel niet verantwoord is.

Ook op het gebied van regelgeving en informatievoorziening zijn ontwikkelingen gaande. Zo wordt in 2016 een nieuwe richtlijn 'Fertiliteitspreservatie bij vrouwen' gepubliceerd, waarin de CBO-richtlijnen 'Cryopreservatie van ovariumweefsel' en 'Behoud van ovariële functie

LEERPUNTEN

- **Zorgen over mogelijk verlies van vruchtbaarheid na behandeling voor kanker heeft bij jonge vrouwen een negatieve invloed op de kwaliteit van leven.**
- **Bij jonge vrouwen met kanker dienen de mogelijk negatieve effecten van behandeling op de vruchtbaarheid zo snel mogelijk na de diagnose besproken te worden.**
- **Jonge vrouwen met kanker dienen, indien gewenst, naar een fertiliteitspecialist verwezen te worden voor counseling over fertiliteitspreservatie.**
- **Voor optimale afweging van de mogelijkheden voor fertiliteitspreservatie moet een afspraak voor counseling binnen 3 dagen gepland kunnen worden.**
- **Fertiliteitspreservatie in de vorm van invriezen van embryo's of eicellen duurt 2-4 weken vanwege de hormonale stimulatie die hiervoor nodig is.**
- **Fertiliteitspreservatie door cryopreservatie van ovariumweefsel kan binnen 3 dagen uitgevoerd worden, maar deze methode verkeert nog in een experimenteel stadium.**

van kankerbehandeling' zijn samengevoegd. Ter ondersteuning van het gesprek met de patiënt heeft het Nederlands Netwerk Fertilitateitspreservatie informatiefolders ontwikkeld, die digitaal te vinden zijn op www.nnf-info.nl. Daarnaast is op de website www.borstkankerekindeuwens.nl informatie voor patiënten en behandelaren te vinden. Tot slot wordt dit jaar de lancering verwacht van de app 'Fertiliteitspreservatie', waarvoor de Engelstalige app 'iSaveFertility' het uitgangspunt was.

CONCLUSIE

Dankzij betere mogelijkheden om patiënten met kanker te behandelen zijn hun overlevingskansen de laatste decennia sterk gestegen. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is naast overleving ook behoud van hun vruchtbaarheid van belang. Vrouwen met premature ovariële insufficiën-

tie na een behandeling voor kanker hebben tegenwoordig een veel grotere kans op een genetisch eigen kind dankzij technieken om de fertiliteit te behouden.

De tijd tussen de diagnose 'kanker' en het begin van de gonadotoxische behandeling bepaalt grotendeels de opties voor fertiliteitspreservatie (zie de tabel). Voor eicelvitricatie of embryo-cryopreservatie is hormonale stimulatie vereist, zodat deze methoden alleen toegepast kunnen worden als het verantwoord is 2-4 weken te wachten met de gonadotoxische behandeling. Als die behandeling geen uitstel kan velen, kan cryopreservatie van ovariumweefsel uitkomst bieden, maar deze methode verkeert nog in een experimenteel stadium. Wanneer de gonadotoxische behandeling bestaat uit radiotherapie op het bekken, is ook ovariële transpositie een mogelijke behandeloptie.

Voor een goede begeleiding rond fertiliteitspreservatie is een korte lijn tussen oncologische behandelaren en fertiliteitspecialisten een voorwaarde. Vrouwen die te horen krijgen dat zij een gonadotoxische behandeling moeten ondergaan, zouden binnen enkele dagen een fertiliteitspecialist moeten kunnen consulteren. Op die manier kan de patiënte tijdig uitgebreide counseling krijgen over de verschillende opties om de fertiliteit te behouden en een weloverwogen keuze maken om de fertiliteitspreservatie al dan niet te ondergaan. In de klinische praktijk komt het onderwerp 'fertiliteitspreservatie' soms echter te laat ter sprake, waardoor niet alle mogelijkheden meer open liggen. Een duidelijk omlinjd zorgpad voor fertiliteitspreservatie kan duidelijkheid geven voor de betrokken specialisten.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 1 juni 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D12

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D12**

LITERATUURLIJST

- 1 Integraal kankercentrum Nederland. Nederlandse Kankerregistratie. www.cijfersoverkanker.nl, geraadpleegd op 5 april 2016.
- 2 Garvelink MM, Kuile Mt, Hilders CGJM, Stiggelbout AM, Louwé LA. Fertiliteitspreservatie voor chemotherapie. Ned Tijdschr Oncol. 2013;10:97-104.
- 3 Jenninga E, Kroep JR, Hilders CG, Louwé LA, Verburg HJ, Nortier JW. Fertiliteitspreservatie bij vrouwen met kanker. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:2437-41.
- 4 Visserman EA, Gijzen BCM, Blaauwbroek HG. Zorgstandaard Kanker. Utrecht: Leven met Kanker; 2014.
- 5 Kim SY, Kim SK, Lee JR, Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. J Gynecol Oncol. 2016;27:e22.
- 6 Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, Braat DD, Nelen WL. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. Hum Reprod. 2014;29:2228-37.
- 7 Smeenk J. Landelijke IVF-cijfers 1994-2014. www.nvog.nl/voorlichting/IVF-resultaten/IVF-resultaten.aspx, geraadpleegd op 13 juni 2016.
- 8 Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. Lancet. 1986;1:884-6.

- 9 Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2005;11:300-8.
- 10 Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. 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*. 2016;105:459-66.e2
- 11 Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol*. 2013;14:e601-8.
- 12 Concept Richtlijn Fertilitateitspreservatie bij vrouwen met kanker. Utrecht: IKNL; 2015.
- 13 Richtlijn cryopreservatie van ovariumweefsel. Utrecht: NVOG; 2007.
- 14 Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013b;19:483-506.
- 15 Werkgroep Oncologische Gynaecologie. Behoud ovariële functie na kankerbehandeling. Utrecht: NVOG; 2009.
- 16 Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364:1405-10.
- 17 Salama M, Woodruff TK. New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34:807-22.
- 18 Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue freezing: current status. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27:222-30.