

Marginale toetsing

Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie/fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen

Datum 17 mei 2023
Status Definitief

Colofon

Contactpersoon
Zaaknummer

P.M. van Grunsven
2015147873

Afdeling
Team

Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Aanleiding

In september 2022 verzoekt de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) om opnieuw een uitspraak te doen of cryopreservatie (invriezen) en transplantatie (terugplaatsing) van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie/fertiliteit bij gonadotoxische behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP) en daarmee vergoed kan worden ten laste van de Zorgverzekeringswet. De aanleiding is dat er recent een aantal nieuwe klinische studies en reviews over dit onderwerp zijn gepubliceerd. Daarnaast wordt deze interventie in de Nederlandse richtlijn en in de meeste internationale richtlijnen niet langer als experimentele zorg beschouwd.

Achtergrond

In 2016 werd door het Zorginstituut geconcludeerd dat 'Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie / fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen' niet voldoet aan de stand van de wetenschap en Praktijk¹². In de meeste (internationale) richtlijnen werd transplantatie van ovariumweefsel ('ovarian tissue transplantation', ook wel 'OTT' genoemd) in 2016 nog als experimenteel beschouwd. Daarnaast werden er slechts 3 observationele studies gevonden met meer dan 10 patiënten. Hiervan werden data van in totaal 72 getransplanteerde patiënten geanalyseerd. De cruciale uitkomsten van de behandeling 'behoud van de ovariële functie', 'zwangerschap' en 'geboorte' waren resp. 97, 58 en 33%, de belangrijke uitkomst 'herintroductie van kankercellen' was 0%. De patiëntaantallen waren laag. Ook waren er onvoldoende data van perioperatieve complicaties (zowel bij uitname als transplantatie) en oncologische langetermijneffecten van transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel om een uitspraak te kunnen doen over de veiligheid.

Nieuwe onderzoeksresultaten en claim

Nu er recentelijk nieuwe onderzoeksresultaten gepubliceerd zijn, is het Zorginstituut opnieuw door de NVOG gevraagd om te beoordelen of de interventie-indicatiecombinatie voldoet aan de SWP.

De claim is, dat cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functies / fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen effectief is, d.w.z. resulteert in een klinisch relevant herstel van ovariële functie en fertiliteit, en veilig is, d.w.z. geen herintroductie van kankercellen geeft. Het Zorginstituut heeft de resultaten van de recente publicaties bekeken en onderzocht wat er in recente richtlijnen beschreven is.

Positionering en behandeling

Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel is een methode voor behoud van fertiliteit bij meisjes/vrouwen die een gonadotoxische behandeling moeten ondergaan. Na de gonadotoxische behandeling wordt bij een bestaande kinderwens het ingevroren weefsel ontdooid en meestal orthotoop (in het kleine bekken) bij de patiënt teruggeplaatst. De terugplaatsing vindt alleen plaats indien er geen herstel van de ovariële functie heeft plaats gevonden.

Het voordeel van cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel is dat er theoretisch geen beperking is in het aantal kansen op een zwangerschap (zoals wel het geval is bij eicel- en embryopreservatie). Potentiële nadelen van de behandeling zijn de gebruikelijke operatierisico's en een oncologisch risico door (mogelijke) terugplaatsing van maligne cellen. Daarom wordt iedere transplantatie voorafgegaan door analyse van een deel van het

¹ Zorginstituut Nederland. Standpunt Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie/fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen. Diemen, 21 november 2016. Zie ook: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2016/11/21/cryopreservatie-en-transplantatie-van-ovariumweefsel-voor-behoud-van-ovariële-functie-fertiliteit-bij-gonadotoxische-behandelingen>

² Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat alle te verzekeren zorg in de Zorgverzekeringswet dient te voldoen aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (SWP). SWP is het wettelijke criterium dat bepaalt dat de te verzekeren zorg in voldoende mate bewezen effectief moet zijn

ovariumweefsel op de aanwezigheid van maligne cellen.

Richtlijnen, standpunten en protocollen

In de Nederlandse richtlijnen/standpunten is cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel in de periode van 2016 tot heden verschoven van een experimentele naar een reguliere behandeling. In 2021 zijn van de richtlijn 'Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker' van de NVOG de modules geactualiseerd die de analyse van kankercellen in het transplantaat³ en de terugplaatsing van ovariumweefsel betreffen⁴. In 2023 vindt verdere actualisatie van deze richtlijn plaats (zie brief van NVOG, Bijlage 1).

Vanuit de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) is voor meisjes van 0-18 jaar met kanker het 'Zorgplan fertiliteitsinformatie en preservatie voor meisjes van 0-18 jaar met kanker' vervaardigd (van der Perk, 2021). De werkwijze binnen dit zorgplan is volledig conform de aanbevelingen vanuit PanCareLIFE, een Europees project voor de verbetering van de late effecten van kanker bij kinderen en jongvolwassenen. Deze internationale richtlijn is opgesteld voor fertiliteitspreservatie van kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 25 jaar). Bij prepuberale meisjes wordt aanbevolen de transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel alleen in onderzoek verband uit te voeren (Mulder, 2021).

In zeven van tien internationale richtlijnen/standpunten over cryopreservatie en transplantatie in de afgelopen vijf jaar wordt deze behandeling als reguliere zorg beschouwd. Zie Bijlage 2.

In de gevonden richtlijnen/standpunten worden de indicaties en voorwaarden voor (een geslaagde) cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel besproken, zoals de leeftijd, alleen terugplaatsing bij kinderwens zonder functionerend ovarium en shared decision making tussen arts en vrouw.

In enkele richtlijnen/standpunten wordt ook aangegeven dat als alternatief voor ovariumtransplantatie in vitro maturatie (IVM) of rijping in een artificiële eierstok mogelijk in de toekomst een optie is om rijpe eicellen te kunnen verkrijgen, waardoor terugplaatsing niet meer noodzakelijk zal zijn. Klinische toepassing van deze techniek zal echter naar verwachting de komende tien jaar nog niet mogelijk worden.

Literatuur

Passend onderzoek profiel

Niet-vergelijkend observationeel onderzoek zal voldoende inzicht geven in de effectiviteit van de behandeling, ervan uitgaande dat bij juiste patiënten selectie alleen transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel wordt verricht indien geen herstel van ovariële functie heeft plaats gevonden. De beroepsgroep heeft aangegeven dat herstel bij expectatief beleid vrijwel nihil is. Daarnaast zou randomisatie in deze patiëntengroep als onethisch maar dus ook als onnodig kunnen worden beschouwd. De verwachting is dan ook dat er geen gerandomiseerde studies meer zullen worden uitgevoerd.

Literatuursearch

Op 5 oktober 2022 werd een update uitgevoerd van de Pubmed search van het standpunt uit 2016 (periode 2016-heden). Zie Bijlagen 3 en 4 voor de PICO (dezelfde als van het standpunt in 2016) resp. zoekstrategie.

Voor het standpunt uit 2016 werden drie klinische studies geselecteerd (met meer dan 10 patiënten). Met de update van de search vanaf 2016 werden nog eens 12 klinische studies met meer dan 10 patiënten geselecteerd, in totaal dus 15 studies. Zie Bijlage 5 voor details. Daarnaast werden zeven systematische reviews gevonden. Zie Bijlage 6 voor details. Alle

³richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker/late_effecten_na_behandeling/poi_na_fertiliteitspreservatie/detectie_van_maligne_cellen_in_ingevroren_ovariumcortex.html (2021)

⁴richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker/late_effecten_na_behandeling/poi_na_fertiliteitspreservatie/techniek_voor_het_terugplaatsen_van_gecryopreserveerd_ovariumcortex.html (2021)

studies en reviews betreffen case series en observationele niet-vergelijkende studies.

Resultaten

Hieronder volgt een samenvatting van de uitkomsten van de meest recente en omvangrijke systematische review en meta-analyse van Khattak uit 2022. Khattak includeerde bij de meta-analyse data van zowel gepubliceerde als niet gepubliceerde observationele studies met tenminste vijf patiënten met betrekking transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel (568 vrouwen). Individuele patiënt data werden opgevraagd bij de auteurs indien relevante uitkomsten niet gepubliceerd waren.

Effectiviteit transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel

De cruciale uitkomsten van de review van Khattak met betrekking tot herstel van ovariële functie (72%), zwangerschap (37%) en levend geboorte (28%) zijn vergelijkbaar met de andere zes gevonden recentere systematische reviews van Pacheco (2017), Gellert (2018), Sheshpari (2019), Corkum (2019), Dolmans (2021), Dhonnabhain (2022). Zie Bijlage 6.

Veiligheid transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel

De belangrijke uitkomst complicaties in de review van Khattak (recidief maligniteit, 2/518) treedt in minder dan 1% van de patiënten op en is daarmee niet hoger dan in de andere gevonden reviews.

Bespreking

Transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel reguliere zorg in richtlijnen

In de meeste internationale richtlijnen wordt transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel niet meer als experimenteel beschouwd. Ook de NVOG geeft in de update van de richtlijn aan dat de behandeling als reguliere zorg beschouwd kan worden.

Transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel voldoende effectief en veilig in literatuur

Hoewel er geen gerandomiseerde studies werden gevonden, wijst de beschikbare evidence erop dat de uitkomsten van transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel positief zijn. Terugplaatsing na cryopreservatie lijkt zowel effectief als veilig. De effectschattingen met betrekking tot herstel van de cyclus, zwangerschap en levendgeborenen zijn groot en consistent in de gevonden literatuur.

Meer patiënten en klinische gegevens

In de eerder besproken review van Khattak werd transplantatie na cryopreservatie bij 518 vrouwen besproken. Dit zijn er zeven keer zoveel als in 2016. De overige gevonden reviews presenteren ook klinische gegevens tot ruim 500 vrouwen. Deels blijken dit wel dezelfde patiëntengroepen te zijn als in de review van Khattak. Zie Bijlage 5.

Hoge ziektelast en geen behandelingsalternatief

Er is in deze patiëntengroep sprake van een hoge ziektelast en geen behandelingsalternatief; onvruchtbaarheid door ovariële insufficiëntie na een gonadotoxische behandeling beïnvloedt de kwaliteit van leven van deze patiënten sterk. Daarnaast is er geen alternatieve behandeling mogelijk; voor vrouwen die snel moeten starten met hun gonadotoxische behandeling of die een contra-indicatie hebben voor een hormonale behandeling, als ook (prepuberale) meisjes bij wie een eicelpunctie geen optie is, is transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel de enige mogelijke manier om genetisch eigen kinderen te krijgen.

Weinig invloed heterogeniteit patiënten en interventie op uitkomsten

Net als in het standpunt van 2016 kenmerkt de gevonden literatuur zich door een grote heterogeniteit in (oncologische) aandoening, gonadotoxische behandeling, gebruikte methode van cryopreservatie en terugplaatsing, leeftijd van en indicatie voor cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel, de wijze van zwanger worden en de follow-up duur na de ovariumtransplantatie. In sommige studies wordt daarvoor wel gecorrigeerd dan wel een

subgroep analyse verricht. Al deze aspecten kunnen in meer of mindere mate van invloed zijn op het succes van cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel.

Daarentegen lijken, zoals eerder aangegeven, de gerapporteerde resultaten met betrekking tot de uitkomsten (herstel cyclus, zwangerschap, kind en complicaties) eenduidig wat de grootte van de effecten betreft. De klinische heterogeniteit zowel binnen als tussen de studies lijkt dus geen grote invloed te hebben op de geschatte effecten.

Waarborgen voor passende zorg na cryopreservatie

Om te waarborgen dat bij patiënten de juiste indicatie voor cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel wordt gesteld, en om de kwaliteit van de behandeling, scholing en de registratie te borgen, heeft de NVOG de volgende afspraken reeds verwoord in hun richtlijn Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker.

Indicatie voor transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel

- Vrouwen in de fertiele fase, én
- Eerdere cryopreservatie van ovariumweefsel, én
- Premature ovariële insufficiëntie (POI) na gonadotoxische behandeling (de diagnose POI kan pas minimaal 1 jaar na behandeling gesteld worden), én
- Een actuele kinderwens

Centraliseren OTT na cryopreservatie

Om de kwaliteit van de behandeling te waarborgen dient transplantatie slechts uitgevoerd te worden in enkele centra.

Doorontwikkeling, scholing en documentatie

Daarbij is het van belang dat nieuwe patiënten gevolgd worden en de resultaten van de behandelingen gedocumenteerd en geëvalueerd (blijven) worden. Hiertoe wordt een landelijk register gemaakt. De Special Interest Group van het Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie, behorend tot de NVOG, zou daarin een belangrijke aansturende rol kunnen vervullen.

Kosten voor cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel

In de Tabel op de volgende bladzijde zijn voor 2023 het beoogde aantal patiënten en de kosten voor cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel weergegeven.

Tabel: Kosten ovariumtransplantatie na cryopreservatie

Kosten	Aantal patiënten	2023 Maximum tarief²	Totaal 2023 Maximum tarief
Kosten counseling en laparoscopisch uitnemen ovarium ¹		€ 4.375	
Personeelskosten fertiliteitslaboratorium		€ 763	
Materiële kosten fertiliteitslab		€ 474	
Gebouw gebonden kosten		€ 463	
Uitnemen en cryopreservatie ovariumweefsel	150	€ 6.075	€ 911.192
Bewaren ingevroren ovariumweefsel (1 jaar)	150	€ 109	€ 16.308
Bewaren ingevroren ovariumweefsel (5 jaar)		€ 544	
Kosten laparoscopisch terugplaatsen ovariumweefsel ¹		€ 4.375	
Personeelskosten fertiliteitslaboratorium		€ 1.249	
Materiële kosten fertiliteitslab		€ 399	
Kosten pathologie		€ 332	
Gebouw gebonden kosten		€ 463	
Ontdooien en terugplaatsen ovariumweefsel		€ 6.818	
Uitname, cryopreservatie (5 jaar), ontdooien en transplantatie ovariumweefsel	100	€ 13.436	€ 1.343.630
Totaal			€ 2.271.130

¹ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 972804010 (2022), maart 2023.

² https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_721877_22/1/, tarieventabel 20230101, maart 2023.

N.B Voor 2023 is nog geen gemiddelde verkoopprijs vastgesteld. Daarom gaan wij voor 2023 uit van het maximum tarief en het max-max tarief (een zorgaanbieder mag maximaal 10% op het maximumtarief rekenen als dit schriftelijk is overeengekomen met de zorgverzekeraar).

De totale budgetimpact van het verwachte jaarlijkse aantal uitnamen, cryopreservaties en transplantaties is daarmee lager dan €10 miljoen.

Conclusie Stand Wetenschap en Praktijk

Op basis van de huidige evidence en aanvullende argumenten concludeert het Zorginstituut dat bij vrouwen in de fertiele fase met een kinderwens cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel voor behoud van ovariële functie / fertiliteit bij gonadotoxische behandelingen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee per direct behoort tot het basispakket.

Partijen

Deze marginale toetsing is tot stand gekomen met medewerking en instemming van de NVOG. Daarnaast heeft de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) instemmend gereageerd op de inhoud en conclusie van deze marginale toetsing.

Na publicatie wordt dit document ter informatie toegestuurd aan de besturen van Stichting Olijf, Vereniging Ouders, Kinderen & Kanker, Stichting Kinderen Kankervrij, Vereniging voor Klinische Embryologie, en Zorgverzekeraars Nederland.

Ingangsdatum

Deze conclusie gaat in per 17 mei 2023.

Bijlage 1 Brief NVOG aan het Zorginstituut



Zorginstituut Nederland
Raad van Bestuur
t.a.v. de heer P. van Grunsven
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Utrecht, 3 mei

Betreft: cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel als reguliere behandeling voor fertiliteitspreservatie

Geachte heer Van Grunsven,

Mede namens het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG) willen wij u middels deze brief officieel bevestigen dat wij cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel als een reguliere behandeling voor fertiliteitspreservatie beschouwen.

De behandeling dient dus niet meer als experimenteel te worden aangeduid, zoals u zelf fraai heeft onderbouwd in uw concept marginale toetsing over dit onderwerp aan onze vereniging. Tevens willen wij u dan ook verzekeren dat wij alle relevante kwaliteitsdocumenten met betrekking tot cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel zo spoedig mogelijk zullen reviseren en/of laten vervallen voorzover relevant. Een voorstel hiertoe is op 19 april 2023 goed gekeurd door de commissie kwaliteitsdocumenten van de NVOG. Dit gaat dan dus om de richtlijn Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker 2016/2021, de Kwaliteitsnorm cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel 2013 en het NVOG/KLEM Standpunt met betrekking tot Fertiliteitspreservatie zorg in Nederland 2018. Vooruitlopend op de aanpassingen aan bovengenoemde documenten zal op korte termijn in ieder geval een voorlopig standpunt vanuit de SIG Fertiliteitspreservatie en de pijler Voortplantingsgeneeskunde NVOG hierover worden gepubliceerd op de website van de NVOG.

We hopen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd om uw conclusie van de stand van wetenschap en praktijk te kunnen publiceren. Verder zijn wij te allen tijde bereid tot verdere toelichting en overleg.

Met vriendelijke groet,
Prof. dr. Mariëtte Goddijn (voorzitter SIG Fertiliteitspreservatie NVOG)
Prof. dr. Annemiek Nap (voorzitter pijlerbestuur Voortplantingsgeneeskunde NVOG)
Dr. Ina Beerendonk (voorzitter richtlijncommissie Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker)

POSTADRES NVOG
POSTBUS 34075
3003 LB UTRECHT

BESOCRADESI NVOG
BESOCRADESI LAARH 1000
10 STAGE, A-GUDE
3020 BL UTRECHT

T +31 (0)6 15 44 110
E INFO@NVOG.NL
W WWW.NVOG.NL

SVB 405110H
IBAN NL0803000000000000
BIC INGBNL3A
BTW NL424040467001

Bijlage 2 Overzicht richtlijnen en standpunten

Jaartal en organisatie	Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel
<p>2015 Nederlandse Vereniging voor Klinisch Embryologen (KLEM) en Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)</p>	<p>Kwaliteitsnorm Cryopreservatie en transplantatie van ovariumweefsel Organisatie en klinische uitvoering van ovariumcryopreservatie en de transplantatie zijn gestoeld op richtlijnen/adviezen van (inter)nationale beroepsorganisaties (zoals NVOG, KLEM, ISFP, ESHRE en ASCO). De transplantatie van ovariumweefsel vindt plaats in een IVF-centrum waar het weefsel is opgeslagen, dit dient de beschikking te hebben over: - multidisciplinair overleg t.a.v. de indicatie/contra-indicatie van de transplantatie met tenminste behandelend specialist en gynaecoloog en embryoloog van het IVF-centrum; - ten minste één gynaecoloog met ervaring op het gebied van minimaal invasieve chirurgie en/of fertiliteitschirurgie; -geschikte chirurgische faciliteiten en apparatuur voor de uitvoering van de transplantatie van ovariumweefsel; - de mogelijkheid van onderzoek naar de aanwezigheid van maligne cellen in het ovariumweefsel; -de mogelijkheid voor de uitvoering van vitaliteitstesten van het gecryopreserveerde ovariumweefsel.</p>
<p>2016 Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) IS ZELFDE RICHTLIJN ALS 2016 NVOG</p>	<p>Richtlijn Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker. De techniek van het uitnemen, bewaren en invriezen van ovariumweefsel is weliswaar op zichzelf geen wetenschappelijk onderzoek, het terugplaatsen ervan is dat wel. Die procedure dient daarom plaats te vinden in het kader van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. (Het wordt wellicht in de toekomst mogelijk om onrijpe eicellen in vitro te laten rijpen: in-vitromaturatie (IVM). Deze procedure zou in combinatie met IVF een alternatief kunnen zijn voor terugplaatsing van ovariumweefsel. https://iknl.nl</p>
<p>2016 Health Technology Assessment (HTA) database</p>	<p>Ovarian tissue cryopreservation for preservation of fertility in patients undergoing gonadotoxic cancer treatment. The ovarian tissue can subsequently be autotransplanted into the cancer survivor after gonadotoxic treatment has ended and the patient is in remission. https://database.inahta.org/article/17995</p>
<p>2017 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), ÖGGG (Oostenrijk) und SGGG (Zwitserland)</p>	<p>Leitlinienprogramm. Fertilitätserhalt bei oncologischen Erkrankungen. Die Transplantation des ovariellen Gewebes soll orthotop, d.h. auf bzw. in das Ovar oder retroperitoneal ovarnah erfolgen. Expertenconsens, Konsensusstärke +++. Das Risiko für ovarielle Metastasen ist für keine Tumorart auszuschließen. Ein erhöhtes Risiko wurde bisher für Leukämien, Neuroblastome, Burkitt-Lymphome, und maligner Ovarialtumore nachgewiesen. Konsensusstärke +++. Die Patientin soll vor der Entnahme des Gewebes über das mögliche Risiko einer Übertragung maligner Zellen durch die Transplantation von Ovargewebe aufgeklärt werden. Konsensusstärke +++. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-082.html</p>
<p>2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO)</p>	<p>Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update The field of ovarian tissue cryopreservation is advancing quickly and may evolve to become standard therapy in the future. Oktay K, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2018;36(19):1994-2001.</p>

<p>2018 Nederlandse Vereniging voor Klinisch Embryologen (KLEM) en Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)</p>	<p>Standpunt Fertiliteitspreservatiezorg in Nederland. Cryopreservatie van eicellen, embryo's en eierstokweefsel en cryopreservatie van semen en testisbiopten, zijn gangbare vormen van fertiliteitspreservatie. Na autotransplantatie zijn wereldwijd >100 kinderen geboren. De kans op een levend geborene bedraagt 25% per terugplaatsing. In Nederland zijn er inmiddels drie kinderen geboren na autotransplantatie van eierstokweefsel. Deze procedure dient op dit moment gecentraliseerd plaats te vinden met een gedegen follow up van patiënten en kinderen, mits aan de kwaliteitsnorm "Cryopreservatie en transplantatie van eierstokweefsel" van de NVOG en KLEM uit 2015 wordt voldaan. Categorie 2 (Vormen van fertiliteitspreservatie zorg in Nederland met beperkte evidence, die daarom met goed follow-up onderzoek moeten worden toegepast). (P.S. Dierexperimenteel onderzoek laat zien dat in vitro maturatie (IVM) of rijping in een artificiële eierstok mogelijke opties zijn om rijpe eicellen te kunnen verkrijgen. De verwachting is dat een klinische toepassing van deze technieken binnen de komende tien jaar mogelijk zal worden. Hierdoor zal op termijn terugplaatsing niet meer noodzakelijk zijn, waarmee een eventuele herintroductie van de tumor wordt voorkomen). <i>NVOG, KLEM, Utrecht, mei 2018.</i></p>
<p>2019 American Society for Reproductive Medicine (ASRM)</p>	<p>Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Orthotopic transplantation has been the most successful method for using ovarian tissue in humans. 130 levendgeborenen vanaf 2017, levendgeborenen 23%. (In order to avoid future transplantation of tissue, it would be ideal to isolate and mature oocytes from ovarian tissue for use in IVF.) <i>Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil and Steril 2019;112:1022-33</i></p>
<p>2019 Lotz (Duitspreken de landen- Ferti PROTEKT)</p>	<p>Ovarian tissue transplantation: experience from germany and worldwide efficacy. Recommendations: Transplantation of ovarian tissue should be performed in women with a manifest desire for a child and failure of ovarian function (amenorrhea/oligomenorrhea), <u>up to the age of 45 y.</u> A basic clarification of causes of infertility should be performed prior to transplantation. The patient must be informed before harvesting the tissue about the possible risk of transferring malignant cells by transplanting the harvested ovarian tissue. <i>Lotz et al, 2019. https://doi.org/10.1177/1179558119867357</i></p>
<p>2020 American Academy of Pediatrics (AAP)</p>	<p>Fertility Preservation for Pediatric and Adolescent Patients With Cancer: Medical and Ethical Considerations. The option of ovarian tissue cryopreservation for female children and adolescents and of testicular tissue in male children and adolescents is still considered experimental and should be offered only in selected institutions in the setting of a research protocol. <i>Klipstein S, et al. Pediatrics. 2020;145(3):e20193994</i></p>
<p>2020 European Society for Medical Oncology (ESMO)</p>	<p>Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. OTC met transplantatie kan met een aantal overwegingen. 300 procedures wereldwijd, 180 babies. Recommendation: Ovarian tissue cryopreservation is an alternative procedure when oocyte or embryo cryopreservation are not feasible [III, A] with the following considerations: niet ouder dan 36jr, analyse weefsel op maligne cellen, pas op bij leukemie, bij milde chemo mag cryopreservatie erna <i>Lambertini M, et al. Annals of Oncology. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006</i></p>

<p>2020 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)</p>	<p>Female Fertility Preservation. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology OTT: 85% restored ovarian function, 131 zwsch met 93 babies. Recommendations: The decision to perform OTT in oncological patients requires a multidisciplinary approach. (GPP). It is recommended to evaluate the presence of residual neoplastic cells in the ovarian cortex (and in the residual medulla when available) using appropriate techniques in all cancer survivors before OTT and patients should be informed about this risk. (STRONG⊕). OTT is not recommended in cases where the ovary is involved in the malignancy. (STRONG⊕) <i>ESHRE Female Fertility Preservation Guideline Development Group, 2020</i></p>
<p>2021 PanCareLIFE consortium and the International Late effects of Childhood cancer guideline harmonization group</p>	<p>Fertility Preservation in Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer 1. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescents, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE consortium and the International Late effects of Childhood cancer guideline harmonization group. The panel agreed that transplantation of postpubertal cryopreserved ovarian tissue can be offered as clinical care but advised careful evaluation of outcomes of the procedure as clinical research. Transplantation of prepubertal cryopreserved ovarian tissue should be offered only in the context of a research protocol due to the experimental nature of this procedure. <i>Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021;22(2):e45-e56. doi:10.1016/S1470-2045(20)30594-5</i></p>
<p>2022 Cancer Council Australia</p>	<p>Ovarian tissue cryopreservation. Fertility preservation for people with cancer. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation for post-pubertal females is no longer considered experimental, with increasing numbers of births after both spontaneous pregnancies and IVF. For pre-pubertal girls, ovarian tissue cryopreservation remains the main option for future fertility and reported births suggest the future success of this technique. www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cancer-fertility-preservation/options-for-treatment/ovarian-tissue</p>
<p>2022 Fertility Society of Australia and New Zealand</p>	<p>Female fertility preservation. Ovarian tissue freezing involves freezing and storage of tissue from the ovarian cortex. When you are ready to start a family later in life, the tissue containing undeveloped eggs can be reimplanted. About nine months later, the ovarian tissue can start producing reproductive hormones resulting in the development of follicles. This technique is still relatively new and some consider it an experimental form of assisted reproductive technology. www.fertilitysociety.com.au/fertility-preservation-australia-new-zealand/#preservation</p>

<p>2022 NVOG (1e versie 2016)</p>	<p>Richtlijn Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanke r/inleiding.html "Wereldwijd zijn in 2020 inmiddels meer dan 200 levend geboren gerapporteerd na terugplaatsing van gecryopreserveerd (ingevroren) ovariumweefsel [Dolmans 2020]. Van vele vrouwen en meisjes is ovariumweefsel gecryopreserveerd. In Nederland wordt ook op steeds grotere schaal ovariumweefsel gecryopreserveerd en is bij 13 vrouwen 17x ontdooid ovariumweefsel teruggeplaatst. Tot eind 2020 zijn bij 6 vrouwen 10 zwangerschappen ontstaan. 8 hebben er geleid tot de geboorte van een kind, één vrouw is doorgaand zwanger en één zwangerschap is geëindigd in een miskraam." richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanke r/late_effecten_na_behandeling/poi_na_fertiliteitspreservatie/detectie_va n_maligne_cellen_in_ingevroren_ovariumcortex.html (2021) richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanke r/late_effecten_na_behandeling/poi_na_fertiliteitspreservatie/techniek_v oor_het_terugplaatsen_van_gecryopreserveerd_ovariumcortex.html (2021)</p>
--	---

Bijlage 3 PICO

Vraagstelling

Wat is de effectiviteit en veiligheid van het uitnemen, invriezen en later (terug) transplanteren van ovariumweefsel ter behoud van fertiliteit en ovariële functie bij vrouwen die een gonadotoxische behandeling ondergaan?

Patiëntenpopulatie

Vrouwen in de fertiele fase (of in de fase daarvoor) die behandeling met gonadotoxische medicatie en/of radiotherapie moeten ondergaan die kan leiden tot verlies van ovariële functie en fertiliteit terwijl zij in de toekomst mogelijk een kindwens hebben.

Interventie en Comparator

Het herstel/behoud van ovariële functie en vruchtbaarheid van vrouwen behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie en behandeld met een transplantatie van autoloog ovariumweefsel dient te worden vergeleken met vrouwen behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie waarbij deze transplantatie met autoloog ovariumweefsel niet heeft plaatsgevonden (expectatief beleid).

Uitkomsten

Cruciale uitkomsten zijn:

- Herstel van ovariële functie (d.w.z. herstel van menstruatie of hormoonspiegels).
- Herstel van fertiliteit: zwangerschappen, geboorte van (gezond) kind.

Belangrijke uitkomsten zijn:

- Herintroductie van maligne cellen/metastasen.
- Complicaties ten gevolge van de operatie.

Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst

Voor de cruciale uitkomst levendgeborenen na transplantatie van gecryopreserveerd ovariumweefsel is door de beroepsgroep een klinische relevantiegrens van 15% aangegeven. Omdat de klinische relevantiegrenzen voor de overige uitkomstmaten niet in de literatuur of de richtlijn worden aangegeven, hanteren wij de GRADE default waarden (RR=0,75 of 1,25).

Minimaal vereiste follow-up periode

De follow-up duur moet tenminste twee jaar zijn voor alle uitkomsten.

Bijlage 4 Zoekstrategie

Update van de eerder uitgevoerde search (standpunt) in maart 2016.
In PubMed gezocht op 5 oktober 2022.

Search 1

"Ovary/transplantation"[Mesh] AND "Cryopreservation"[Mesh] AND (cancer*[tiab] OR neoplasma[mesh] OR malign*[tiab] OR chemother*[tiab] OR radiother*[tiab]) NOT (animals[mesh] NOT humans[mesh])

Handmatig verkleind vanaf 2016-heden

Resultaat: 40 records

Search 2

"Ovary/transplantation"[Mesh] AND "Cryopreservation"[Mesh] OR ((ovarian*[tiab] OR ovary[tiab]) AND tissue[tiab] AND cryopreservat*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR neoplasms[mesh] OR malign*[tiab] OR chemother*[tiab] OR radiother*[tiab]) AND systematic[sb])

Handmatig verkleind vanaf 2016-heden

Resultaat: 16 records

Search 3

(ovarian*[tiab] OR ovary[tiab]) AND tissue[tiab] AND cryopreservat*[tiab] AND (cancer*[tiab] OR neoplasms[mesh] OR malign*[tiab] OR chemother*[tiab] OR radiother*[tiab]) NOT medline[sb])

Handmatig verkleind vanaf 2016-heden

Resultaat: 88 records.

Resultaten search

In totaal n=143 publicaties gevonden.

Op basis van titel/abstract exclusie n=109, blijven over n=34 publicaties.

Twee dubbele publicaties verwijderd, blijven over n=32 publicaties. Daarnaast nog 4 cross referenties, samen n=36 publicaties.

Full tekst bekeken n=36, exclusie n=14 (n=7 narrative reviews, n=3 geen resultaten OTT, n=1 studieprotocol, n=3 overig (richtlijn, letter to the editor, case report)).

Uiteindelijk selectie van 22 publicaties, waarvan 15 klinische studies (Bijlage 5) en 7 reviews (Bijlage 6).

Bijlage 5 Overzicht klinische studies

Auteur Jaartal publicatie	Design	Vraagstelling	Indicatie gonadotoxische behandeling	Gonadotox beh	Tijd tussen OTC- OTT) (gem)	Indic OTT	Aantal pt OTT	Leeft (1e) OTT	Proc OTT
Dittrich 2015	Single center, retrospective analysis	Restoration of ovarian activ, pregn and birth	11 met Hematol (55%), 4 borstca, 3 anaalca, 2 ovariumca	Chemo en/of RT	3.7jr	Complete POI (17) gedeeltelijke POI (3)	20 vr	34,2jr	Orthotopic, Peritoneal pouch in broad ligament tubar region (16), gehecht aan ovarium en in peritoneal pouch (4)
Silber 2015	Observ	Herstel ovarium na OTT, aantal babies	6/11 borstca, POI, MS, Hodgkin, hersentumor. bloedzkt	Kanker, auto immuun behandeling of geen (POI)	years'	nv	11 vr (overige fresh)	nv	Ovarian cortical grafts onto denuded medulla with cassical skin-grafting technique
Jensen 2015	Retrosp cohort	Resultaat van OTT	15 van 53xOTT borstca, 18 van 53xOTT (non)Hodgkin rest verschillend	nv	nv	32 pregnancy wish. 6 avoid menopause	41 vr (53x OTT)	32,9 (13,8- 43,2) jr	15 OTT op ovarium, 14 ov en perit. pocket, 5 perit pocket, 3 ov en perit pocket abd wall, 3 alle 3 loc, 1 abd wall. 9.5 pieces of cortical tissue (1e keer)
Ven van der 2016	Retrospect analyse (FERTIPROTECT)	Succesrate 1 jr na OTT	Hodgkin, Borstca of anders	RT (10%) en Chemo (90%)	4jr	Na remissie van 2jr, met of zonder POI die niet zwanger werden	74 vr (95x OTT)	35 jr	Bijna alle laparosc. Orthotopic in of op de ovaria of peritoneale pocket

Auteur Jaartal publicatie	Design	Vraagstelling	Indicatie gonadotoxische behandeling	Gonadotox beh	Tijd tussen OTC-OTT (gem)	Indic OTT	Aantal pt OTT	Leeft (1e) OTT	Proc OTT
Meirow 2016	Single-center prosp cohort	Endocriene profiel, aantal IVF, zw sch en geboortes na OTT	13 (non)Hodgkin, 3 leukemie, 3 borstca, 1 Ewing	chemo,10 chemo vóór OTC	5.6jr	Kinderwens	20 vr	34 (21-45)jr	Minilaparotomie, Orthotopisch op het ovarium 1 ipv atrofische cortex, 2 subcortiale tunnels
Gellert 2018 (ZIE ook REVIEWS)	Update/ peer reviewed journals incl. data Deens cohort Denemarken	OTT na OTC m.b.t. lft, diagnose, transplant site, fert. outcome, bijwerk	non malign 13%, hemat 35%, borstca 25%, e.a.	nv	4.4 jr	Kinderwens of menopauze vermijden	89 vr	33.5 (13-47) jr	Orthotopisch, 1 ovarium, 2 peritoneale pocket, 3 beiden, 4 onbekend
Beckmann 2018	Survey onderzoek	Complicaties chir en resultaten OTC/OTT <u>Vragenlijst</u> Fertiprotekt centra nov 2015-jun 2016	6,5% benigne, maligne vooral borstca en Hodgkin	nv	3 jr	nv	58 vr (71x OTT)	nv	Laparotomie of laparoscopie, peritoneale pocket of op ovarium, versch procedures sluiten
Diaz-Garcia 2018	2 Prosp observ cohorts 1 eicelvitri en 1 OTT	Effect van eicelvitri tov OTT	Vooral borstca (60%), Hodgkin (14%), overige	Chemo- of RT	5.5 jr (eicelvitri 3,9jr)	zwangerschp, daarnaast nog endocriene reden	44 vr (49 eicelvitri)	32-38	93% laparotomie.
Silber 2018	OCT/OTT 1 centrum USA	resultaten OTT	(non)Hodgkin, borstca en leukemie vooral	nv	tot 18 jr na OTC	nv	13 vr (van 92 vr OTC is 14%)	30 (leukemiept)	Procedure (Silber 2005) lapjes op medulla ovarium gehecht, minilaparotomie

Auteur Jaartal publicatie	Design	Vraagstelling	Indicatie gonadotoxische behandeling	Gonadotox beh	Tijd tussen OTC-OTT (gem)	Indic OTT	Aantal pt OTT	Leeft (1e) OTT	Proc OTT
Poirot 2019	Prosp observ	Effect van chemo vóór OTC op herstel ovarium en vruchtbaarheid	hematol. aandoeningen of pathologie ovaria	71% chemo vóór OTC	32 mnd	kinderwens	31 vr	26	Laparoscopy, orthotoop, subperitoneale pouches
Shapira 2020	Multicenter (3) retrospect cohort 2004-2018	Evaluatie OTT	(non)Hodgkin, borstca en leukemie vooral	chemo, vooral bij bloedzkt aantal al vóór OTC, paar bestraling	mediaan 7 jr	POI, herstel fertiliteit	60 vr (70x OTT)	32.7 (21-45) jr	Minilaparotomie of laparoscopie, 1)ovary-subcortical pockets or ovary-denuded medulla, 2)peritoneal window, 3)both 5,5 strips. Small, medium of large
Dueholm Hjorth 2020	Retrospectieve observationele studie Deens cohort 2012-2017	Uitkomsten van IVF na OTT	50% borstca	nv	4.2 jr (afgeleid)	POI symptoms, and patients without POI who did not conceive spontaneously at the time of the first transplantation	28 vr (99x OTT)	34 (24,3-42.0) jr	Ovary or peritoneal site

Auteur Jaartal publicatie	Design	Vraagstelling	Indicatie gonadotoxische behandeling	Gonadotox beh	Tijd tussen OTC- OTT) (gem)	Indic OTT	Aantal pt OTT	Leeft (1e) OTT	Proc OTT
Colmorn 2022	single-center Danish cohort, combined retro- and prospective cohort study	<i>Reproductive outcome and hormonal recovery na OTT Evaluates possible predictors of the chance of pregnancy</i>	malignant 85%, benign 15%. Borstca, dan hematologisch, rest rectal cancer, Ewing's sarcoma, and thymus cancer. Benign MS, aplastic anemia, paroxysm noct. hematuria	nv; 10% ook pelvic radiation;	4.2 (2.9) jr	1. POI2. Unstable ovarian function3. Ongoing ovarian function with low ovarian reserve unfulfilled pregnancywish	40 vr (53x OTT)	33.7 (5.5) jr	Combinatie laparoscopy/mini- laparotomy op 1 na. Ovary and peritoneal pocket, n = 29; ovary only, n = 11
Lotz 2022	Registry analysis	Determinanten van OTT succes	191/196 maligne aandoening	?	4.6 jr (afgeleid)		196 vr 244x OTT	35.9 (23- 47) 1e OTT	Orthotopic
Fabbri 2022	Retrospect cohort	20jr ervaring OTC/OTT	Gr 1 pediatrie 77.3% maligne, vooral lymfomen en sarcomen Gr 2 volw 94.7% maligne, vooral lymfomen en borstca	nv	7 jr (afgeleid)	FP	24 vr 33x OTT	nv	Orthotoop en heterotoop, corticale strips in ovariële pocket

Auteur Jaartal publicatie	Follow-up na OTT	Outcomes	Ovariumf. (menstr, hormonen)	Zwanger	Kind	Adverse eff	Recidief	Overig
Dittrich 2015	(3-6mnd na OTT 16vr met ovariele act)	Ovarium act, Pregnancies and live births	95% (19/20)	35% (7/20)	20% (4/20)	Geen chir complicaties bij OTT, verder nv	1 local rec borstca, not considered related	Duitse studie
Silber 2015	Na OTT minstens 1 jr om potentie vruchtbaarheid te meten	Herstel ovariumfunctie, zwanger en geboorte	100% (8/8 OTT)	87% (7/8)	75% (6/8)	nv	nv	17 babies bij 11 donor en 8 OTT na cryo. Antimüllerian horm stijgt FSH daalt na 5-6mnd Amerikaanse studie
Jensen 2015	nv	Outcomes incl safety, 42x OTT in 32 vrouwen	nv	65% (21/32), helpt IVF	31% (10/32, 13 kinderen)	nv	3/41 (7%) 2x borstkanker borst, 1x ewing sarc in hemithor, unrelated tot transplantation	Deense studie <i>Aantal vr en aantal keer OTT door elkaar+V18</i> Bij niet getransplanteerden ook 7% relapse Weefsel werkt >10 jr
Ven van der 2016	1jr (49 pt subgr 3, 68x OTT)	Prim geboortes. Sec Ovariumf, zwsch	67% (33 van 49 vr)	33% (16 van 49 vr)	25% (12 van 49 vr)	nv, 4 van 49 vr abortus	nv	Ovariele act. 1 jr na OTT 33 van 49 is 67%. Grote heterogeniteit in procedures, veel weefselbanken en chirurgen

Auteur Jaartal publicatie	Follow-up na OTT	Outcomes	Ovariumf. (menstr, hormonen)	Zwanger	Kind	Adverse eff	Recidief	Overig
Meirow 2016	3.18 jr (7-141 mnd)	Aantal zwsch en geboortes	95% (19 van 20)	53% (10 van 19) aantal na IVF	32% (6 van 19) minstens 1 kind	1 kind foetale arthrogryposis	Geen recurrence	Chemo vóór OTC of lft >35 kan. Data 19, 1 spontaan zw niet uit OTT locatie: 5- 10% POI zwanger zonder OTT,Subcort OTT (tunnel) beter dan op cortex, Israelische studie,
Gellert 2018 (ZIE ook REVIEWS)	nv	OTTm.b.t. lft, diagnose, transplant site, fert. bijwerk	95% 225/237 avail. cases	26% (23/89) Deens cohort	18% (16/89) Deens cohort	nv	Geen aanwijzingen	Hier alleen de 89 Deense vr vermeld, bij reviews het totaal
Beckmann 2018	> 6 mnd	Complicaties OTT, outcome OTT	81% (47/58 vr) menstruatie	24% (14/58 vr) 16 zwsch	15% (9/58 vr)	surgical compl 1/71 keer OTT		FertiProtekt, follow-up cohort Van der Ven 2016 Risico en complicaties OTT chir vergelijkbaar met standaard laparoscopie
Diaz- Garcia 2018	nv	Spontane zwsch en levendgeborenen	97.7% (43 van 44)	29.6% (15 van 44)	22.8% (10 van 44) bij 28 IVF	nv	nv	Iets meer zwsch en babies in eicelvitrijf (n.s.) Weefselterugplaatsing kan ook bij puur endocriene redenen. Geen zwangerschap bij OTC >36
Silber 2018	nv	Cyclus, zwanger, géén IVF	100% (13/13)	77% (10/13)	69% (9/13, 13 kinderen)	1 miskraam	Geen recurrence	single center USA, Frozen. update Silber 2015?

Auteur Jaartal publicatie	Follow-up na OTT	Outcomes	Ovariumf. (menstr, hormonen)	Zwanger	Kind	Adverse eff	Recidief	Overig
Poirot 2019	2.2 (1-5) jr, mediaan	Aantal zwangerschappen en geboortes	83% (bij chemo vóór OTC: 93%)	42% (13/31)	23% (7/31) vr , 8 kinderen	3 miskramen, 1 biochem zwsch, 1 abortus	nv	Geen verschil wel of geen chemo vooraf. Let wel, het gaat hier om OTC na chemotherapie.
Shapira 2020	nv	Endocr functie, zwsch en levendgeborenen	94% menstr.	50% (30/60 vr >= 1 zwsch, 1 op 3 IVF	42% (25/60 vr minstens 1 kind)	nv	nv	Groep Dolmans, Silber, Meirow 5.32% return rate na OTC (70/1314) Ondanks bestraling bekkengebied vóór OTT kind (4/7): geen effect van grootte weefsel of chir. methode
Dueholm Hjorth 2020	nv	Ovariumstimulatie en IVF uitkomsten	68% 19/29	39% (11/28 vr 15 zwsch)	18% (5/28 vr 7 kinderen)	nv	nv	Uitkomst IVF na OTT slechter oudere vr. Denemarken retrospective cohort study including all 28 women undergoing OTT at Aarhus University Hospital, Denmark, from 2012 to 2017, followed by IVF treatment

Auteur Jaartal publicatie	Follow-up na OTT	Outcomes	Ovariumf. (menstr, hormonen)	Zwanger	Kind	Adverse eff	Recidief	Overig
Colmorn 2022	11 mnd - 18.7 jr	Pregnancy and live birth rates following OTT, fertility treatment, Endocrine Function of the Grafted Tissue in Women with POI, Repeated Transplantations, Relapse of Malignancy after OTT	95% (18/19 met POI)	56% (22/39), 29 zwsch	41% (16/39), 15 kinderen.	No major complications from OTT Pregnancy loss rate 6: biochemical pregnancies, 1 miscarriage, and 2 ectopic pregnancies.	2 following OTT. Thymusca en borstca. Geen relatie met OTT. Geen overledenen.	Kristensen 2021: 1999- 2020: n=1186 OCT/117 OTT. The reproductive outcomes from before December 2017 have previously been published by Gellert et al., Jensen et al., and Dolmans et al, as part of the data from the national cohort. now expand the results from our clinic up to December 2021.
Lotz 2022	nv	Zwangerschap en geboorte, leeftijd, hoevaak OTT, ervaring centra en transport vóór cryo	65.5% 114 (1 jr na OTT)	32.7%	26.5%	nv	nv	FertiPROTEK Succes lager op hogere lft (>35), vaker OTT en centrum minder dan 10 OTT behandelingen, geen relatie met transport vóór cryo
Fabbri 2022	nv	Kwaliteit van cryo Outcome fertiliteit	88% (15/17 vr)	35% (6/17)	23.5% (4/17)	Geen	nv	Return rate na OTC slechts 3%. 18 jr cryo bewaren kan. Orthotopisch beter dan heterotopisch. Chemo vóór OTC geeft zelfde uitkomsten. Sterfte is 6.6%

Bijlage 6 Overzicht reviews

Auteur (jaartal publ)	Pacheco (2017)	Gellert (2018)	Sheshpari (2019)	Corkum (2019)	Dolmans (2021)	Dhonnabhain (2022)	Khattak (2022)
Studie design	SR en meta-analyse	Review in comb met observ studie	SR obs studies	Review case series en meta-analyse	Review case series 5 Europese centra	SR en meta-analyse obs studies	SR en IPD meta-analyse
Vraagstelling	To determine cohort epidemiologic characteristics and success rates of autologous ovarian tissue transplantation (OTT) with previously cryopreserved tissue.	OTT na OTC m.b.t. lft, diagnose, transplant site, fert. Outcome, bijwerk	Ovariumfunctie, vruchtbaarheid en geboortes na OTT	Summarize evidence from medical literature regarding fertility preservation and hormone restoration female children and adolescents: oocyten, ovariumtranspositie of OTT	Transplantatie data Europese centra	Vergelijking methoden van fertiliteitspreservatie	Transplantatiedata (frozen-thawed transplant, fresh or donor graft)
Indicatie gonadotoxische behandeling	78% malign	non malign 13%, hemat 35%, borstca 25%, e.a.	Diverse kankersoorten of auto-immunzkt	Ewing sarcoom, Hodgkin, sikkelcelanemie, hemoglobininurie,	11,3 % benigne, 88,7% maligne [(non)Hodgkin en leukemie 37,2%, borstkanker 33,3%, overig]	diagnose kanker	5 meest voorkomende typen kanker: borstkanker, baarmoederhalskanker, non-Hodgkin, ovariumcarcinoom, sikkelcelanemie (zie tabel 2)

Auteur (jaartal)	Pacheco (2017)	Gellert (2018)	Sheshpari (2019)	Corkum (2019)	Dolmans (2021)	Dhonnabhain (2022)	Khattak (2022)
Gonado-tox beh	chemo, RT, verwijdering ovaria	nv	nv	Chirurgie, stamceltransplantatie	Chemo, RT	Gonadotox behand.	nv
Tijd tussen OTC- OTT	4 jr (berekend)	gem 4.4 jr	nv	3-16 jr	gemiddelde leeftijd OCT 29,3 jaar (sd 6,2;[range 9-44]) gemiddelde leeftijd OTT 34,6 (sd 5,5)	nv	zie tabel 2 (per studie gemiddelde leeftijd bij cryopreservatie en transplantatie)
Indicatieeee OTT	Exclusie idiopatische POI en fresh transplantatie	Kinderwens of menopauze vermijden	Verstoorde ovariumfunctie	Fertiliteitspreservatie vanwege gonadenbehandeling	POI 81.2% (212/261) Irregular menses en falen IVF 18.8% (49/261)	Kinderwens (exclusie ptn OTT alleen voor behoud endocriene functie)	nv
Aantal studies/ Aantal patiënten OTT	10 studies / 255 vr (309x OTT)	318 vr (360x OTT)	29 studies / 210 vr	18 kinderen/adolesc	285 vr	vrouwen n=?; OTT procedure n=550	547 vr in meta-analyse (20 studies en individuele data >= 5 cases), slechts 29 pt fresh
Leeft (1e) OTT	33.0 (5.7) jr	33.5 (13-47) jr	22-49 jr	13-35 jr	34,6 (+/- 5,5) jaar	nv	gem 29,2-44 jaar (afgelezen tabel 2)

Auteur (jaartal)	Pacheco (2017)	Gellert (2018)	Sheshpari (2019)	Corkum (2019)	Dolmans (2021)	Dhonnabhain (2022)	Khattak (2022)
Procedure OTT	Vooral orthotoop (o.a. in peritoneale pocket)	Orthotopisch, 1 ovarium, 2 peritoneale pocket, 3 beiden, 4 onbekend	Ovarium, subcorticaal, peritoneale pocket	Ovarium, peritoneaal	97,5% orthotoop (medulla van ovarium of gecreeerde peritoneale pocket), 2,5% heterotoop (buiten bekkenholte in onderarm/ buikwandspier laparoscopie/ minilaparotomie)	nv	64% laparoscopie, 29% laparotomie
Follow-up	nv	nv	NA OTT 1-10jr	nv	nv	nv	zie tabel 2 (per studie indien gerapporteerd)
Outcomes	Aantal herstel ovariële functie, zwangerschap en geboortes	OTT na OTC m.b.t. lft, diagnose, transplant site, fert. Outcome, bijwerk	Prim: herstel ovariumfunctie Sec: zwanger, kind, IVF	Hersel ovariële functie, zwanger, kind, IVF	chir techniek, OTT outcome, impact chemo vóór OTC, risk relapse, endocr herstel en duurzaamheid van weefsel	Pregnancies Miscarriages Live birth (LBR)	reproductive outcomes & endocrine function

Auteur (jaartal)	Pacheco (2017)	Gellert (2018)	Sheshpari (2019)	Corkum (2019)	Dolmans (2021)	Dhonnabhain (2022)	Khattak (2022)
Adverse effects	(In Disc: anomalie bij geboorte 1.2%, niet anders dan zonder OTT: 1-2%)	3 keer legale abortus, 1 neonaat met chromosoomafwijking	22 x abortus, 1 ectopische zwangerschap	1x tubulaire zwsch 4x graft dysfunctie	Miskraam n=38 (13%)	Miskraam 7,5%	Miskraam 37% (BI 30-46)
Recidief	(In Disc: relapse rate is niet hoger dan zonder OTT: 7%)	Geen aanwijzingen	nv	geen	n=12 (4,2%) niet gerelateerd aan OTT, maar primaire tumor	nv	n=2 (1 recurrence granulosaaceltumor. Had geen adjuvante chemo gehad voor OTC. 1 ovarium mucineus cystadenoom. Had geen chemo gehad vóór OTC Ewing sarcoom.)
Herstel ovarium-functie	63.9% 55/86	95% (225/237 available cases)	70% (147/210)	94% 17 van 18	89%	nv	72% (196/273) herstel menstruele cyclus
Zwangerschap	57.5% 69/120	30% (95/318) vr, 131 zwsch. 1 op 3 IVF	52% 120 waarvan 36 IVF	69% 11 van 16 9 van 16 IVF	38% (40 natuurlijk, 36 IVF)	43%	37% (CI 32-43) (n/N= 174/518)
Levend-gebo- renen	37.7% 65/172	22% (69/318 vr, 87 geboortes)	38% 80 babies van 210 zw	63% 10 van 16 9 van 16 IVF	26% (30 natuurlijk, 21 IVF)	32%	28% (CI 24-34) OTC/OTT, vrouwen ≥ 1 levendgeborene

Auteur (jaartal)	Pacheco (2017)	Gellert (2018)	Sheshpari (2019)	Corkum (2019)	Dolmans (2021)	Dhonnabhain (2022)	Khattak (2022)
Overig	45% meer dan 1x OTT SR Literature review 1999-2016. Additional cases were retrieved from meeting abstracts and own database.	Zie ook STUDIES voor data Deense cohort	Eerder beschrijving van cohort studies, case reports, case series dan een SR Wel goed overzichtsartikel met systematische search tot aug 2018	Data m.b.t. FP van kinderen en adolescenten m.b.t. OTT na OTC is beperkt	RT bekken is nadelig. Chemo vóór OTC niet nadelig. Meer miskramen bij IVF. Andersen, Diaz, Donnez, Poirot, FertiPROTEKT	Heterogeniteit door slow freezing/ citrif, chirurg techn. Pt kon chemo hebben gehad vóór cryo. 6,7% OTT na OTC	Patientdata opgevraagd voor 16 centra. Data beschikbaar voor 220 vrouwen, 6 centra (VS, België, Australië, Rusland, Duitsland en Denemarken). Data uitgesplitst voor studies frozen/fresh

Literatuurlijst

- Amorim, C. A., Leonel, E. C. R., Afifi, Y., Coomarasamy, A., & Fishel, S. (2019). Cryostorage and retransplantation of ovarian tissue as an infertility treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 33(1), 89-102. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.002>
- Anbari, F., Khalili, M. A., Mahaldashtian, M., Ahmadi, A., & Palmerini, M. G. (2022). Fertility preservation strategies for cancerous women: An updated review. *Turk J Obstet Gynecol*, 19(2), 152-161. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.42272>
- Anderson, R. A., Amant, F., Braat, D., D'Angelo, A., Chuva de Sousa Lopes, S. M., Demeestere, I., Dwek, S., Frith, L., Lambertini, M., Maslin, C., Moura-Ramos, M., Nogueira, D., Rodriguez-Wallberg, K., & Vermeulen, N. (2020). ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*, 2020(4), hoaa052. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
- Anderson, R. A., Wallace, W. H. B., & Telfer, E. E. (2017). Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: clinical and research perspectives. *Hum Reprod Open*, 2017(1), hox001. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox001>
- Bach, A. S., Macklon, K. T., & Kristensen, S. G. (2020). Futures and fears in the freezer: Danish women's experiences with ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Reprod Biomed Online*, 41(3), 555-565.
- Beckmann, M. W., Dittrich, R., Lotz, L., van der Ven, K., van der Ven, H. H., Liebenthron, J., Korell, M., Frambach, T., Sütterlin, M., Schwab, R., Seitz, S., Müller, A., von Wolff, M., Häberlin, F., Henes, M., Winkler-Crepaz, K., Krüssel, J. S., Germeyer, A., & Toth, B. (2018). Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reproductive biomedicine online*, 36(2), 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.10.109>
- Colmorn, L. B., Pedersen, A. T., Larsen, E. C., Hansen, A. S., Rosendahl, M., Andersen, C. Y., Kristensen, S. G., & Macklon, K. T. (2022). Reproductive and Endocrine Outcomes in a Cohort of Danish Women following Auto-Transplantation of Frozen/Thawed Ovarian Tissue from a Single Center. *Cancers*, 14(23), 5873. <https://doi.org/10.3390/cancers14235873>
- Corkum, K. S., Rhee, D. S., Wafford, Q. E., Demeestere, I., Dasgupta, R., Baertschiger, R., Malek, M. M., Aldrink, J. H., Heaton, T. E., Weil, B. R., Madonna, M. B., & Lautz, T. B. (2019). Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review. *J Pediatr Surg*, 54(11), 2200-2209. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.12.021>
- Dhonnabháin, B.N., Elfaki, N., Fraser, K., Petrie, A., Jones, B. P., Saso, S., Hardiman, P. J., & Getreu, N. (2022). A comparison of fertility preservation outcomes in patients who froze oocytes, embryos, or ovarian tissue for medically indicated circumstances: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 117(6), 1266-1276. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.03.004>
- Diaz-Garcia, C., Domingo, J., Garcia-Velasco, J. A., Herraiz, S., Mirabet, V., Iniesta, I., Cobo, A., Remohí, J., & Pellicer, A. (2018). Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril*, 109(3), 478-485.e472. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.018>
- Dittrich, R., Hackl, J., Lotz, L., Hoffmann, I., & Beckmann, M. W. (2015). Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertility and sterility*, 103(2), 462-468. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.045>

- Dolmans, M. M., Hossay, C., Nguyen, T. Y. T., & Poirot, C. (2021). Fertility Preservation: How to Preserve Ovarian Function in Children, Adolescents and Adults. *J Clin Med*, *10*(22). <https://doi.org/10.3390/jcm10225247>
- Dolmans, M. M., & Masciangelo, R. (2018). Risk of transplanting malignant cells in cryopreserved ovarian tissue. *Minerva Ginecol*, *70*(4), 436-443. <https://doi.org/10.23736/s0026-4784.18.04233-8>
- Dolmans, M. M., von Wolff, M., Poirot, C., Diaz-Garcia, C., Cacciottola, L., Boissel, N., Liebenthron, J., Pellicer, A., Donnez, J., & Andersen, C. Y. (2021). Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*, *115*(5), 1102-1115. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.008>
- Dueholm Hjorth, I. M., Kristensen, S. G., Dueholm, M., & Humaidan, P. (2020). Reproductive outcomes after in vitro fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian tissue. *Fertility and sterility*, *114*(2), 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.035>
- Gellert, S. E., Pors, S. E., Kristensen, S. G., Bay-Bjørn, A. M., Ernst, E., & Yding Andersen, C. (2018). Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet*, *35*(4), 561-570. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1144-2>
- Hoekman, E. J., Louwe, L. A., Rooijers, M., van der Westerlaken, L. A. J., Klijn, N. F., Pilgram, G. S. K., de Kroon, C. D., & Hilders, C. (2020). Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, *99*(2), 213-221. <https://doi.org/10.1111/aogs.13735>
- Dueholm Hjorth, I. M., Kristensen, S. G., Dueholm, M., & Humaidan, P. (2020). Reproductive outcomes after in vitro fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian tissue. *Fertility and sterility*, *114*(2), 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.035>
- Fabbri, R., Vicenti, R., Magnani, V., Paradisi, R., Lima, M., De Meis, L., Rossi, S., Raimondo, D., Casadio, P., Venturoli, S., Maffi, M., & Seracchioli, R. (2022). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: 20 years experience in Bologna University. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 1035109. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1035109>
- Jensen, A. K., Kristensen, S. G., Macklon, K. T., Jeppesen, J. V., Fedder, J., Ernst, E., & Andersen, C. Y. (2015). Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Human reproduction (Oxford, England)*, *30*(12), 2838-2845. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev230>
- Jensen, A. K., Macklon, K. T., Fedder, J., Ernst, E., Humaidan, P., & Andersen, C. Y. (2017). 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet*, *34*(3), 325-336. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0843-9>
- Khattak, H., Malhas, R., Craciunas, L., Afifi, Y., Amorim, C. A., Fishel, S., Silber, S., Gook, D., Demeestere, I., Bystrova, O., Lisyanskaya, A., Manikhas, G., Lotz, L., Dittrich, R., Colmorn, L. B., Macklon, K. T., Hjorth, I. M. D., Kristensen, S. G., Gallos, I., & Coomarasamy, A. (2022). Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*, *28*(3), 400-416. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac003>
- Kim, S., Lee, Y., Lee, S., & Kim, T. (2018). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obstet Gynecol Sci*, *61*(4), 431-442. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.431>
- Ladanyi, C., Mor, A., Christianson, M. S., Dhillon, N., & Segars, J. H. (2017). Recent

- advances in the field of ovarian tissue cryopreservation and opportunities for research. *J Assist Reprod Genet*, 34(6), 709–722.
<https://doi.org/10.1007/s10815-017-0899-1>
- Leflon, M., Rives-Feraille, A., Letailleur, M., Petrovic, C. H., Martin, B., Marpeau, L., Jardin, F., Aziz, M., Stamatoulas-Bastard, A., Dumont, L., Rondanino, C., & Rives, N. (2022). Experience, and gynaecological and reproductive health follow-up of young adult women who have undergone ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Biomed Online*.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.016>
- Lotz, L., Dittrich, R., Hoffmann, I., & Beckmann, M. W. (2019). Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. *Clin Med Insights Reprod Health*, 13, 1179558119867357.
<https://doi.org/10.1177/1179558119867357>
- Lotz, L., Bender-Liebenthrön, J., Dittrich, R., Häberle, L., Beckmann, M. W., Germeyer, A., Korell, M., Sängler, N., Kruessel, J. S., von Wolff, M., & FertiPROTEKT (Transplantation group) (2022). Determinants of transplantation success with cryopreserved ovarian tissue: data from 196 women of the FertiPROTEKT network. *Human reproduction (Oxford, England)*, 37(12), 2787–2796. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac225>
- Masciangelo, R., Bosisio, C., Donnez, J., Amorim, C. A., & Dolmans, M. M. (2018). Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. *Hum Reprod*, 33(2), 212–219.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex352>
- Meirow, D., Ra'anani, H., Shapira, M., Brenghausen, M., Derech Chaim, S., Aviel-Ronen, S., Amariglio, N., Schiff, E., Orvieto, R., & Dor, J. (2016). Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril*, 106(2), 467–474.
- Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. (2021). Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*, 22(2):e45-e56. doi:10.1016/S1470-2045(20)30594-5.
- Nguyen, T. Y. T., Camboni, A., Masciangelo, R., Donnez, J., & Dolmans, M. M. (2020). Is Ovarian Tissue Transplantation Safe in Patients with Central Nervous System Primitive Neuroectodermal Tumors? *J Clin Med*, 9(12).
<https://doi.org/10.3390/jcm9124101>
- Oktay, K., Harvey, B. E., Partridge, A. H., Quinn, G. P., Reinecke, J., Taylor, H. S., Wallace, W. H., Wang, E. T., & Loren, A. W. (2018). Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 36(19), 1994–2001. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.1914>
- Pacheco, F., Oktay, K. (2017). Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod. Sci.* 24, 1111–1120
<https://doi.org/10.1177/1933719117702251>
- Perk van der MEM, Kooi van der ALF, Wetering van de MD, IJgosse IM, van Dulmen-den Broeder E, Broer SL, Klijn AJ, Versluys AB, Arends B, Oude Ophuis RJA, van Santen HM, van der Steeg AFW, Veening MA, van den Heuvel-Eibrink MM, Bos AME (2021). Oncofertility care for newly diagnosed girls with cancer in a national pediatric oncology setting, the first full year experience from the Princess Máxima Center, the PEARL study. *PLoS One*, Mar 5;16(3):e0246344.
- Poirot, C., Fortin, A., Dhédin, N., Brice, P., Socié, G., Lacorte, J. M., Akakpo, J. P., Genestie, C., Vernant, J. P., Leblanc, T., Gabarre, J., Delmer, A., Badachi, Y., Drouineaud, V., Chalas, C., Egels, S., Touraine, P., Dommergues, M., Lebègue, G., . . . Boissel, N. (2019). Post-transplant outcome of ovarian

- tissue cryopreserved after chemotherapy in hematologic malignancies. *Haematologica*, 104(8), e360-e363.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.211094>
- Poulain, M., Vandame, J., Tran, C., Koutchinsky, S., Pirtea, P., & Ayoubi, J. M. (2020). Fertility preservation in borderline ovarian tumor patients and survivors. *Horm Mol Biol Clin Investig*. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0072>
- Pretalli, J. B., Frontczak Franck, S., Pazart, L., Roux, C., & Amiot, C. (2019). Development of Ovarian Tissue Autograft to Restore Ovarian Function: Protocol for a French Multicenter Cohort Study. *JMIR Res Protoc*, 8(9), e12944. <https://doi.org/10.2196/12944>
- Rivas Leonel, E. C., Lucci, C. M., & Amorim, C. A. (2019). Cryopreservation of Human Ovarian Tissue: A Review. *Transfus Med Hemother*, 46(3), 173-181. <https://doi.org/10.1159/000499054>
- Shandle, L. M., & McKenzie, L. J. (2019). Recent Advances in Fertility Preservation and Counseling for Reproductive-Aged Women with Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum*, 62(6), 762-771. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001351>
- Shapira, M., Dolmans, M. M., Silber, S., & Meirou, D. (2020). Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertility and sterility*, 114(2), 388-397. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.037>
- Sheshpari, S., Shahnazi, M., Mobarak, H., Ahmadian, S., Bedate, A. M., Nariman-Saleh-Fam, Z., Nouri, M., Rahbarghazi, R., & Mahdipour, M. (2019). Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: a systematic review. *J Transl Med*, 17(1), 396. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02149-2>
- Silber, S., Pineda, J., Lenahan, K., DeRosa, M., & Melnick, J. (2015). Fresh and cryopreserved ovary transplantation and resting follicle recruitment. *Reproductive biomedicine online*, 30(6), 643-650. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.02.010>
- Silber, S. J., DeRosa, M., Goldsmith, S., Fan, Y., Castleman, L., & Melnick, J. (2018). Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(12), 2205-2213. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1315-1>
- Van der Ven, H., Liebentron, J., Beckmann, M., Toth, B., Korell, M., Krüssel, J., Frambach, T., Kupka, M., Hohl, M. K., Winkler-Crepaz, K., Seitz, S., Dogan, A., Griesinger, G., Häberlin, F., Henes, M., Schwab, R., Sütterlin, M., von Wolff, M., & Dittrich, R. (2016). Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*, 31(9), 2031-2041. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew165>
- Viviani, S., Caccavari, V., Gerardi, C., Ramadan, S., Allocati, E., Minoia, C., Guarini, A., & Di Russo, A. (2021). Male and Female Fertility: Prevention and Monitoring Hodgkin' Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Adult Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers (Basel)*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/cancers13122881>
- von Wolff, M., Sanger, N., & Liebentron, J. (2018). Is Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Still Experimental? It Is a Matter of Female Age and Type of Cancer. *J Clin Oncol*, Jco1800425. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00425>
- Wikander, I., Lundberg, F. E., Nilsson, H., Borgstrom, B., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2021). A Prospective Study on Fertility Preservation in Prepubertal and Adolescent Girls Undergoing Hematological Stem Cell Transplantation. *Front Oncol*, 11, 692834. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692834>