

Διατήρηση της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν γοναδοτοξικές θεραπείες: Οι θέσεις της Επιτροπής Ηθικής της Αμερικάνικης Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής

Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion

The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Fertility and Sterility® Vol. 100, No. 5, November 2013 0015-0282/\$36.00

Copyright ©2013 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τις ασθενείς που λαμβάνουν πιθανώς γοναδοτοξικές θεραπείες σχετικά με τις επιλογές για τη διατήρηση της γονιμότητας και τη μελλοντική αναπαραγωγή πριν από την έναρξη της εν λόγω θεραπείας. Μια συλλογική διεπιστημονική ομαδική προσέγγιση ενθαρρύνεται να είναι απολύτως ενδεδειγμένη σε τέτοιες περιπτώσεις. Οι καθιερωμένες μέθοδοι διατήρησης της γονιμότητας περιλαμβάνουν την κρυοσυντήρηση σπέρματος σε άνδρες και κρυοσυντήρηση εμβρύου και ωοκυττάρου στις γυναίκες. Λόγω της τεχνολογικής προόδου την τελευταία δεκαετία, η κρυοσυντήρηση ωαρίων έχει γίνει μια βιώσιμη επιλογή πριν την γοναδοτοξική θεραπεία για κορίτσια στην μετεφηβική ηλικία, ανύπαντρες γυναίκες, και σε εκείνες που έχουν ηθικές αντιρρήσεις για κατάψυξη του εμβρύου. Τα δεδομένα, ωστόσο, εξακολουθούν να είναι περιορισμένα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση Πειραματικές διαδικασίες όπως η κρυοσυντήρηση ωθηκικού ιστού σε κορίτσια και γυναίκες και ορχικού ιστού σε προεφηβικούς άνδρες πρέπει να προσφέρονται μόνο σε ένα ερευνητικό περιβάλλον με την εποπτεία κάποιου θεσμικού φορέα. Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση ανάλογων της εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (GnRHα) για την καταστολή των ωθηκών είναι αντικρουόμενα. Μέχρι να τεκμηριωθεί η οριστική απόδειξη της αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπείας, άλλες επιλογές διατήρησης της γονιμότητας πρέπει να προσφέρεται εκτός από την αγωγή με GnRHα. Όλες οι διαθέσιμες επιλογές θα πρέπει να προσφέρονται και να μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνες τους ή σε συνδυασμό, συχνά χωρίς να προκαλούν σημαντικές καθυστερήσεις στη θεραπεία του καρκίνου. Οι ανησυχίες για την καλή διαβίωση των απογόνων που θα προκύψουν δεν αποτελούν επαρκείς λόγους ώστε να αρνηθεί κάποιος, σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν γοναδοτοξικές θεραπείες, την υποβολή της αναπαραγωγής.

Οι γονείς μπορούν να δράσουν για να διατηρήσουν τη γονιμότητα των ασθενών με καρκίνο οι οποίοι είναι ανήλικοι ή παιδιά και η παρέμβαση είναι πιθανό να παρέχει δυνητικά οφέλη για το παιδί. Θα πρέπει να προσδιοριστούν οι οδηγίες σχετικά με την καταστροφή των αποθηκευμένων γαμετών, των εμβρύων ή του γοναδικού ιστού σε περίπτωση θανάτου, μη διαθεσιμότητας του ασθενούς, ή άλλο κίνδυνο. Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) για να αποφευχθεί η γέννηση απογόνων με υψηλό κίνδυνο κληρονομικών μορφών καρκίνου είναι ηθικά αποδεκτή.

Οι ασθενείς με καρκίνο επιβιώνουν σε ολοένα αυξανόμενα ποσοστά, αλλά η επιτυχής θεραπεία σε νεότερους ασθενείς συχνά οδηγεί σε μειωμένη γονιμότητα. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά για μη καρκινικές καταστάσεις, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστημικός ερυθηματώδης λύκος (SLE) και οι αιματολογικές ασθένειες. Αν βλάβη στα αναπαραγωγικά όργανα από τη θεραπεία είναι πιθανό να προκληθεί, η κρυοσυντήρηση γαμετών, εμβρύων, ή ιστού γονάδων μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της γονιμότητας. Οι τεχνικές για την κατάψυξη σπέρματος και εμβρύων είναι καλά τεκμηριωμένες. Οι τεχνικές για την κρυοσυντήρηση των ωαρίων έχουν δει δραματική βελτίωση στην τελευταία δεκαετία με βελτιωμένη έκβαση της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, μακροπρόθεσμα στοιχεία σχετικά την έκβαση των αποτελεσμάτων είναι ακόμη περιορισμένα. Τεχνικές για την κατάψυξη ορχικού και ωθηκικού ιστού είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Ο συνδυασμός της γοναδοτοξικής θεραπείας και της αναπαραγωγής εγείρει ηθικά ζητήματα για τους ειδικούς και στον καρκίνο και στη γονιμότητα, συμπεριλαμβανομένων των θεμάτων των πειραματικών έναντι παγιωμένων θεραπειών, η ικανότητα των ανηλίκων να δώσουν τη συγκατάθεσή τους, η ευημερία των αναμενόμενων παιδιών, και η μεταθανάτια αναπαραγωγή (1). Από κάποια άποψη, η υπογονιμότητα που σχετίζεται με γοναδοτοξική θεραπεία δεν είναι αισθητά διαφορετική

από ό, τι τα άλλα είδη της υπογονιμότητας. Από άλλη άποψη, ωστόσο, το θέμα του καρκίνου δημιουργεί ζητήματα για την καλή διαβίωση του ασθενούς και των απογόνων που δεν προκύπτουν σε άλλες περιπτώσεις υπογονιμότητας. Η δήλωση αυτή έχει ως στόχο να καθοδηγήσει τους ειδικούς που παρέχουν γοναδοτοξική θεραπεία (ογκολόγοι, αιματολόγοι, ρευματολόγοι, νευρολόγοι, κ.λπ.) καθώς και τους ειδικούς στην γονιμότητα στις προσπάθειες για τη διατήρηση της γονιμότητας και να βοηθήσει τους ασθενείς στην αναπαραγωγή μετά από γοναδοτοξική θεραπεία.

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Οι βελτιώσεις στη θεραπεία του καρκίνου έχουν επιτρέψει σε πολλά νεότερα άτομα με καρκίνο να επιβιώσουν (2). Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης στον καρκίνο των όρχεων, τις αιματολογικές κακοήθειες, τον καρκίνο του μαστού, και άλλους καρκίνους που πλήττουν τους νέους μπορεί να κυμαίνονται από 90 % έως 95%. Ωστόσο, η θεραπεία αυτών των καρκίνων είναι συχνά ιδιαίτερος επιζήμιος στην αναπαραγωγική λειτουργία τόσο των αρσενικών όσο και των θηλυκών ασθενών.

Οι όρχεις είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις τοξικές επιδράσεις της ακτινοβολίας και της χημειοθεραπείας σε όλα τα στάδια της ζωής. Οι κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία μπορούν να προκαλέσουν μακροχρόνιες ή επίμονες βλάβες στα αρχέγονα κύτταρα σπέρματος, οδηγώντας σε oligo- ή azoospermia. Η πιο κοινή στρατηγική για τη διατήρηση της γονιμότητας είναι η κρυοσυντήρηση του σπέρματος πριν τη θεραπεία για χρήση αργότερα. Η κρυοσυντήρηση ορχικού ιστού από προ-εφηβικούς άρρενες παραμένει πειραματική (3). Η γυναικεία γονιμότητα μπορεί επίσης να μειωθεί μετά από χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή θεραπεία ακτινοθεραπείας για καρκίνο (4). Η βλάβη των ωθηκών είναι φάρμακο- και δοσο- εξαρτώμενη και συνάδει με την ηλικία κατά τη στιγμή της θεραπείας, με προοδευτικά μικρότερες δόσεις να προκαλούν ανεπάρκεια των ωθηκών όσο αυξάνεται η ηλικία του ασθενούς.

Η ακτινοβόληση στο σύνολο του σώματος, στην κοιλιά, ή την πύελο μπορεί να προκαλέσει βλάβη των ωθηκών και της μήτρας, ανάλογα με τη δόση της ακτινοβολίας, το πρόγραμμα κλασματοποίησης, και την ηλικία κατά τη στιγμή της θεραπείας (5). Τα αυξημένα επίπεδα ωθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στον ορό είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος βιοχημικός δείκτης της ωθηκής βλάβης και ανεπάρκειας.

Ωστόσο, η Antimullerian ορμόνη (AMH) και ο αριθμός των ωθυλακίων του άνδρου (AFC) αναδύονται ως άλλοι δείκτες της γήρανσης των ωθηκών (6-8). Διατήρηση της γονιμότητας στη γυναίκα είναι πιο περίπλοκη από ό, τι στον άνδρα. Φειδωλή θεραπεία συντήρησης της γονιμότητας, όπως η ριζική τραχηλεκτομή (trachelectomy) στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, κατά την ορμονική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του ενδομητρίου, και η συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση του πρώιμου σταδίου του επιθηλιακού καρκίνου των ωθηκών μπορεί να είναι δυνατή για ορισμένες γυναίκες με πρώιμη διηθητική νόσο (9). Μείωση της δόσης της ακτινοβολίας στην ωθήκη μέσω θωράκισης ή χειρουργικής αφαίρεσης των ωθηκών από το πεδίο της ακτινοβολίας (oophoropexy) μπορεί να διατηρήσει την ωθηκική λειτουργία (10). Καταστολή της ωθυλακιόγένεσης με GnRHs για διατήρηση της γονιμότητας έχει εδώ και καιρό υπάρξει αμφιλεγόμενη (11, 12). Αρκετές μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες (13, 14) και μετα αναλύσεις (15-18) έχουν δείξει αντικρουόμενα δεδομένα. Ωστόσο, μια μεγάλη, πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη πρόσφατα απέδειξε την αποτελεσματικότητα της GnRHs στη μείωση της ωθηκικής ανεπάρκειας που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που έλαβαν ως επί το πλείστον μη αλκυλιωτικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (19). Εάν η θεραπεία του καρκίνου μπορεί να καθυστερήσει, είναι δυνατόν οι ασθενείς να υποβληθούν σε διέγερση των ωθηκών και λήψη ωαρίων για κατάψυξη (τόσο ώριμα όσο και ανώριμα) ή να παράγουν έμβρυα που μπορούν να καταψυχθούν για μελλοντική μεταφορά στο άτομο ή σε μια παρένθετη μητέρα. Η κατάψυξη ωθηκικού ιστού πριν από την έναρξη γοναδοτοξικής θεραπείας είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο με πολλές ζωντανές γεννήσεις να έχουν αναφερθεί σε όλο τον κόσμο (20).

Γίνεται μια βιώσιμη επιλογή για τα θήλα προεφηβικής όπου κατάψυξη ωαρίων και εμβρύων δεν αποτελεί μια επιλογή, για γυναίκες που είτε δεν μπορούν να καθυστερήσουν τη θεραπεία ή οι ορμονικές θεραπείες αντενδείκνυνται, ή για γυναίκες που υποβάλλονται σε σαλπινγγοωθηκεκτομή για μείωση του κινδύνου.

ΤΟ ΔΙΛΗΜΜΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: ΙΣΟΡΡΟΠΩΝΤΑΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η διάγνωση του καρκίνου είναι ένα κριτικής σημασίας γεγονός στη ζωή για κάθε άτομο. Η επίπτωσή του ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, τις προοπτικές θεραπείας, και τους φυσικούς, συναισθηματικούς και κοινωνικούς πόρους του ασθενούς. Νεότερα άτομα αντιμετωπίζουν επιπροσθέτως την πιθανή απώλεια της αναπαραγωγικής λειτουργίας και της ευκαιρίας να αποκτήσουν παιδιά. Οι έρευνες σε ασθενείς με καρκίνο αποκαλύπτουν μια πολύ ισχυρή επιθυμία να ενημερωθούν για τις διαθέσιμες επιλογές για διατήρηση της γονιμότητας και τη μελλοντική αναπαραγωγή (21). Ταυτόχρονα εκείνοι οι ασθενείς (και οι γονείς τους, σε υποθέσεις που αφορούν ανήλικους) που τους γίνεται η διάγνωση του καρκίνου, πρέπει επίσης να εξετάζουν τις πιθανές επιπτώσεις στη γονιμότητα. Για να διατηρηθεί η γονιμότητα, μπορεί να χρειαστεί να δεχτούν αλλαγές στα πρότυπα πρωτόκολλα θεραπείας ή να λάβουν μέτρα για τη διατήρηση γαμετών ή γοναδικού ιστού που φέρουν τους δικούς τους κινδύνους και τις αβεβαιότητες.

Οι άνδρες σε αυτές τις περιπτώσεις μερικές φορές βρίσκονται στη θέση να παράγουν σπέρμα σε συνθήκες εξαιρετικού άγχους. Οι γυναίκες έχουν περισσότερες επιλογές, αλλά όλες είναι πιο παρεμβατικές. Εάν υπάρχει χρόνος πριν από τη θεραπεία, μια γυναίκα μπορεί να υποστεί διέγερση των ωοθηκών, ωοληψία, *in vitro* γονιμοποίηση (IVF), και κρυοσυντήρηση ωαρίων ή εμβρύων. Η προσέγγιση της χρήσης ωοκυττάρων για τη δημιουργία εμβρύων που μπορούν να καταψυχθούν επ'αόριστον είναι μια επιλογή μόνο για τις γυναίκες με συντρόφους και για τις γυναίκες χωρίς συντρόφους που επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν έναν δότη σπέρματος. Αυτές οι στρατηγικές απαιτούν ότι η γυναίκα υποβάλλεται σε μια επεμβατική διαδικασία, κατά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου και ενώ περιμένει οριστική θεραπεία γι' αυτόν.

Στο μέλλον, η λαπαροσκοπική ωοθηκική βιοψία με κρυοσυντήρηση του ωοθηκικού ιστού μπορεί να καθιερωθεί αρκετά καλά και να προσφέρεται στους ασθενείς ως μια καθιερωμένη θεραπείας ρουτίνας. Η διατήρηση της γονιμότητας των ασθενών που είναι ανήλικοι περιπλέκει ακόμη περισσότερο την κατάσταση. Μετά την οξεία φάση της διάγνωσης και της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να προσαρμοστούν να ζουν τη ζωή τους ως επιζώντες του καρκίνου. Εάν η θεραπεία φέρνει ίαση ή ύφεση, μπορούν να σκεφτούν να αποκτήσουν παιδιά. Η απόφαση θα εξαρτηθεί από την ιατρική κατάσταση της ασθενούς και την πρόγνωση, την κατάσταση του συντρόφου τους, την ηλικία τους, εάν η αναπαραγωγή μπορεί να συμβεί με ασφάλεια για τους ασθενείς και τους απογόνους, και τις επιλογές αναπαραγωγής. Αν οι επιζώντες του καρκίνου δεν είναι σε θέση για αναπαραγωγή με συνουσία, μπορεί να ζητήσουν ιατρική βοήθεια, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αποθηκευμένων γαμετών ή ιστού. Μπορούν επίσης, να σκεφτούν τη λύση να χρησιμοποιήσουν γαμέτες από δότη, την κύηση από παρένθετη μητέρα, την υιοθεσία, ή να μην αποκτήσουν παιδιά.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Οι γιατροί που ασχολούνται με τη θεραπεία νεότερων ασθενών για καρκινικές και μη καρκινικές καταστάσεις θα πρέπει να είναι ενήμεροι για τις αρνητικές επιπτώσεις της θεραπείας στη γονιμότητα και για τους τρόπους για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων αυτών. Θέματα που πρέπει να εξεταστούν κατά την επιλογή ενός σχεδίου θεραπείας περιλαμβάνουν τον κίνδυνο γοναδικής ανεπάρκειας με / ή χωρίς βλάβη της μήτρας με το προτεινόμενο πρόγραμμα θεραπείας, η συνολική πρόγνωση για τον ασθενή, τους πιθανούς κινδύνους από την καθυστέρηση της θεραπείας, οι επιπτώσεις οποιασδήποτε μελλοντικής εγκυμοσύνης στον κίνδυνο επανεμφάνισης του όγκου, και οι επιπτώσεις των τυχόν απαιτούμενων ορμονικών χειρισμών σχετικά με τον καρκίνο τον ίδιο. Αν η τοξικότητα των γονάδων είναι αναπόφευκτη, οι γιατροί, επίσης, θα πρέπει να γνωρίζουν σχετικά με τις επιλογές για τη διατήρηση της γονιμότητας και να παραπέμπουν τους ασθενείς σε ένα ειδικό τμήμα γονιμότητας. Ενώ πολλοί γιατροί που ασχολούνται με τη θεραπεία του καρκίνου σε νεότερους ασθενείς είναι ευαίσθητοι σε αυτά τα θέματα, οι ογκολόγοι παραδοσιακά έχουν επικεντρωθεί στην παροχή της πιο αποτελεσματικής θεραπείας που είναι διαθέσιμη για να βοηθήσει στην παράταση της ζωής του ασθενούς. Με τον αυξανόμενο αριθμό των επιζώντων από τον καρκίνο, πολλή προσοχή εστιάζεται τώρα στην ποιότητα της ζωής τους και τα σωματικά, ψυχολογικά, κοινωνικά και πνευματικά ζητήματα που αντιμετωπίζουν (22).

Η υψηλή ποιότητα ζωής για τους νεότερους επιζώντες μπορεί να περιλαμβάνει τη δυνατότητα να

αποκτήσουν μια οικογένεια. Με τέτοιες μεγάλες βελτιώσεις στα ποσοστά επιβίωσης για τους νεότερους ασθενείς, οι ογκολόγοι, επίσης, πρέπει να δώσουν προσοχή στην η επίπτωση της θεραπείας στη γονιμότητα και τους τρόπους για να τη διατηρήσουν. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι δεν είναι όλοι οι ογκολόγοι προσεκτικοί στα θέματα γονιμότητας, όπως οι ασθενείς μπορεί να επιθυμούν (23). Αν η τοξικότητα των γονάδων είναι πιθανή, οι γιατροί μπορεί να μην ενημερώνουν πάντα τους ασθενείς για τις επιλογές αποθήκευσης γαμετών, εμβρύων, ή ιστού γονάδων. Σε έρευνες αρρενων ασθενών με καρκίνο, για παράδειγμα, 30 % έως 40 % των ασθενών αναφέρουν ότι οι γιατροί δεν έθεσαν το ζήτημα της γονιμότητας ή διατήρηση σπέρματος.

Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, αν και το 60 % των ογκολόγων ανάφεραν συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) για τη διατήρηση της γονιμότητας, λιγότερο από το 25 % των ερωτηθέντων δήλωσαν ότι τις ακολουθούν σε τακτική βάση, ότι διανέμουν κάθε είδους εκπαιδευτικό υλικό, ή παραπέμπουν τους ασθενείς για ενημερωτικές συζητήσεις για τη γονιμότητα και τη διατήρησή της (24). Επιπλέον, ορισμένοι γιατροί θέτουν το ζήτημα σε εφήβους ασθενείς σε χώρους στους οποίους μπορεί να μην είναι άνετα ο ασθενής για να συζητήσει το θέμα (π.χ., με την παρουσία των γονέων). Οι ογκολόγοι μπορεί να αγνοούν τις διαθέσιμες επιλογές για τις γυναίκες ή σε ποιον πρέπει να παραπέμπουν τους ασθενείς για περαιτέρω συμβουλές.

Πιστεύουμε ότι υπάρχει ένα ισχυρό επιχείρημα για να πρέπει να εξετάζεται η διατήρηση της γονιμότητας σε περιπτώσεις νεότερων ατόμων με θεραπεύσιμους καρκίνους. Αυτό περιλαμβάνει την ενημέρωση των ασθενών ή / και τους οικογενειών τους για τις επιλογές, τα οφέλη και τους κινδύνους, και την παραπομπή τους σε ειδικούς ιατρούς για την γονιμότητα, ανάλογα με την περίπτωση. Εάν οι ασθενείς δεν είναι ενημερωμένοι σωστά ή δεν αναφέρονται πριν από τη θεραπεία, οι επιλογές για αναπαραγωγή αργότερα μπορεί να χαθούν. Οι ειδικοί περί τη γονιμότητα και οι οργανώσεις ασθενών πρέπει να συνεργαστούν με τους ειδικούς για το καρκίνο και τις οργανώσεις για τον καρκίνο για να βεβαιωθούν ότι οι πληροφορίες μεταφέρονται κατάλληλα και οι επιλογές εξηγούνται επαρκώς. Οι γιατροί διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων που χρησιμοποιούν γοναδοτοξικές θεραπείες για τη θεραπεία μη καρκινικών καταστάσεων, επίσης, θα πρέπει να γνωρίζουν αυτές τις επιλογές διατήρησης της γονιμότητας και να διαθέτουν τις κατάλληλες πηγές για να τους ασθενείς.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΙΑΤΡΩΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Οι γιατροί της αναπαραγωγής παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσπάθεια για διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας των νεαρών ασθενών με καρκίνο. Πρώτον, εμπλέκονται στην ανάπτυξη και χρήση διαδικασιών για τη διατήρηση των γαμετών, των εμβρύων και των γοναδικών ιστών πριν την θεραπεία. Δεύτερον, οι ειδικοί ιατροί της γονιμότητας θα βοηθήσουν τους επιζώντες από τον καρκίνο στο να χρησιμοποιήσουν διατηρημένους γαμέτες και ιστούς ή να παρέχουν άλλη βοήθεια στην αναπαραγωγή.

Το γεγονός ότι ο ασθενής έχει μόλις διαγνωστεί με καρκίνο ή επέζησε της οξείας ή παρατεταμένης φάσης της αντιμετώπισης του καρκίνου ξεχωρίζει τον ασθενή με καρκίνο από άλλους ασθενείς γονιμότητας. Διαφορές στο είδος του καρκίνου, ο διαθέσιμος χρόνος για την έναρξη της θεραπείας, η ηλικία, η κατάσταση του συντρόφου, ο τύπος και η δοσολογία της οποιασδήποτε χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, και ο κίνδυνος της στειρότητας με τη δεδομένη θεραπευτική αγωγή, απαιτεί ότι κάθε περίπτωση πρέπει να έχει τη δική της στρατηγική θεραπείας. Συμβουλές από τον ογκολόγο του ασθενούς είναι απαραίτητες. Ένα βασικό θέμα κατά το χρόνο της θεραπείας του καρκίνου είναι κατά πόσον είναι ιατρικώς εφικτό να ληφθούν γαμέτες ή ιστοί γονάδων για αποθήκευση και μεταγενέστερη χρήση. Ερωτήσεις για την υγεία και την πρόγνωση του ασθενούς, επίσης, θα προκύψουν όταν ο ασθενής είναι να αποφασίσει αργότερα εάν θα προχωρήσει σε αναπαραγωγή. Όταν υπάρχει σύντροφος, αυτός ή αυτή θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί στη συζήτηση.

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΓΟΝΑΔΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ, ΓΑΜΕΤΩΝ, ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΩΝ: ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

Ο κύριος ρόλος των ειδικών της γονιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο είναι για τη διατήρηση των γαμετών, εμβρύων ή ιστού των γονάδων για χρήση σε μελλοντικό χρόνο. Η μόνη καθιερωμένη κλινική επιλογή για τη διατήρηση της ανδρικής γονιμότητας είναι κρυοσυντήρηση σπερματοζωαρίων που

λαμβάνονται είτε μέσω εκσπερμάτισης ή χειρουργική λήψη σπέρματος. Αν αυτό είναι εφικτό, εξαρτάται από τη σεξουαλική ωριμότητα του ασθενούς. Όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί με εκσπερμάτιση, το σπέρμα μπορεί να ανακτηθεί από αναρρόφηση της επιδιδυμίδας ή βιοψία όρχεων σε σεξουαλικά ώριμους άνδρες. Δεν είναι σπάνιο, το σπέρμα που παράγεται από ασθενείς με καρκίνο κατά το χρόνο της διάγνωσης να είναι κακής ποιότητας. Με τις προόδους στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ιδίως στην ενδοκυτταρική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI), κατάψυξη ακόμη και μιας εκσπερμάτισης πριν από την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου παρέχει μια εύλογη πιθανότητα να αποκτήσουν ένα βιολογικό παιδί. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διατήρηση του σπέρματος που λαμβάνεται με αυνανισμό δεν δημιουργεί ιδιαίτερο ηθικό πρόβλημα. Όπου η εκσπερμάτιση δεν είναι δυνατή, επίσης, ερωτήσεις θα προκύψουν για τη νομιμότητα και τις συνθήκες κάτω από τις οποίες η ηλεκτρο-υποβοηθούμενη εκσπερμάτιση, η βιοψία των όρχεων, η εξαγωγή σπέρματος από τους όρχεις, ή η αναρρόφηση σπέρματος από την επιδιδυμίδα μπορεί να είναι κατάλληλες.

Η διατήρηση της λειτουργίας των ωοθηκών, όταν η χημειοθεραπεία ή η ακτινοβολία στις ωοθήκες δεν μπορεί να αποφευχθεί είναι πιο προβληματική. Η πιο καθιερωμένη στρατηγική για τη διατήρηση της γυναικείας γονιμότητας για μια γυναίκα είναι να υποβληθεί σε κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης και να δημιουργήσει έμβρυα για μεταγενέστερη χρήση. Αυτή η επιλογή είναι διαθέσιμη μόνο εάν υπάρχει ο χρόνος πριν από τη θεραπεία ώστε να υποβληθούν σε ένα κύκλο διέγερσης για να ληφθούν ωάρια και αν υπάρχει μια ασφαλής μέθοδος διέγερσης των ωοθηκών. Ο σύζυγος, σύντροφος, ή η επιθυμία του ασθενούς να χρησιμοποιήσει σπέρμα δότη για το σκοπό αυτό είναι επίσης αναγκαία. Όταν η κρυσυντήρηση του εμβρύου δεν είναι εφικτή ή επιθυμητή, στις γυναίκες που έχουν το χρόνο και την ικανότητα να υποβληθούν σε ένα κύκλο διέγερσης θα πρέπει να προσφέρεται η επιλογή της κρυσυντήρησης ωαρίων. Η κατάψυξη ωοθηκικού ιστού για επανεμφύτευση αργότερα ή in vitro ωρίμανση των ωαρίων μπορεί να εξακολουθούν να προσφέρονται με κατάλληλη εποπτεία από ένα ιατρικό συμβούλιο (Institutional Review Board-IRB) όταν άλλες πιο καθιερωμένες επιλογές δεν είναι εφικτές.

Κρυσυντήρηση ωαρίων

Μια επιλογή για κορίτσια μετά την εφηβεία που δεν έχουν σύντροφο, και που δεν είναι πρόθυμες να χρησιμοποιήσουν σπέρμα δότη, ή αντιδρούν στην κρυσυντήρηση εμβρύου, θα μπορούσε να προταθεί να υποβληθούν σε διέγερση των ωοθηκών και λήψη ωοκυττάρων που μπορούν να καταψυχθούν και να αποψυχθούν σε μεταγενέστερο χρόνο όταν η ασθενής είναι έτοιμη να αποκτήσει απογόνους. Μερικές γυναίκες με σύντροφο, επίσης, μπορεί να επιθυμούν να καταψύξουν ένα μέρος των ωαρίων τους χωρίς να είναι γονιμοποιημένα σε περίπτωση που η τρέχουσα σχέση τους διαλυθεί. Αν και αρχικά η κρυσυντήρηση ωαρίων θεωρήθηκε πειραματική λόγω των τεχνικών προκλήσεων που σχετίζονται με το μέγεθος και τη δομική πολυπλοκότητα των ωοκυττάρων, έχει δει τώρα μια μεγαλύτερη επιτυχία σε διάφορα προγράμματα, όπως αποδεικνύεται από την πρόσφατη βιβλιογραφία.

Με τη χρήση των “κρυοπροστατευτικών” (cryoprotectants) και “κρυοεργαλίων” (cryotools) σε συνδυασμό με τις τεχνικές ταχείας κατάψυξης, της “υαλοποίησης” (vitrification), και γονιμοποίησης με ICSI, πολλές κλινικές ανέφεραν αυξημένα ποσοστά κήσεων χρησιμοποιώντας κατεψυγμένα και αποψυγμένα ωοκύτταρα (25, 26). Από τον Ιούνιο του 2009, πάνω από 900 παιδιά έχουν γεννηθεί από κατάψυξη ωαρίων χωρίς εμφανή αύξηση συγγενών ανωμαλιών (27). Η Επιτροπή Πρακτικών Θεμάτων της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine), μετά από ανασκόπηση των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κρυσυντήρηση ωαρίων μπορεί να είναι μια βιώσιμη εναλλακτική λύση για τις γυναίκες εκείνες με υψηλή πιθανότητα για ωοθηκική ανεπάρκεια για τις οποίες η κατάψυξη εμβρύων δεν αποτελεί επιλογή (28).

Κρυσυντήρηση Ωοθηκικού Ιστού

Προς το παρόν, οι γυναίκες που δεν μπορούν να καθυστερήσουν τη θεραπεία τους και να λάβουν θεραπεία διέγερσης των ωοθηκών για να δημιουργήσουν έμβρυα ή να αποκτήσουν ωάρια για κατάψυξη δεν έχουν τρόπο να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους. Υπάρχουν πειραματικά πρωτόκολλα, ωστόσο, για την αφαίρεση και την κατάψυξη ιστού του ωοθηκικού φλοιού. Αναμένεται ότι ο ωοθηκικός ιστός εάν θα

αποψυχθεί, θα εμφυτευθεί μετά τη θεραπεία για τον καρκίνο καθώς και ότι οι τεχνικές για την ωρίμανση ωοκυττάρων *in vitro* θα αναπτυχθούν περισσότερο στο μέλλον. Αν και η κρυσσυντήρηση του ωθηκικού ιστού είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο, η τεχνική είναι πολλά υποσχόμενη ως επιλογή διατήρησης της γονιμότητας και υπήρξαν πολλές ζωντανές γεννήσεις που αναφέρθηκαν από ωθηκικό ιστό (20). Μείζονα προβλήματα περιλαμβάνουν την ισχαιμική βλάβη στον ιστό εν αναμονή της μεταμόσχευσης και επαναγγειώσής του και το θεωρητικό ενδεχόμενο επαναφοράς κακοηθών κυττάρων του όγκου. Εάν αυτά και άλλα προβλήματα ξεπεραστούν, αυτή η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς καθυστέρηση της θεραπείας ή χρήση ορμονών για την διέγερση των ωθηκών σε ασθενείς αρκετά υγιείς ώστε να υποβληθούν σε λαπαροσκοπική ωθηκική βιοψία ή ωθηκεκτομή. Μερικές γυναίκες έχουν προσφερθεί εθελοντικά για πειραματική αφαίρεση του ωθηκικού ιστού, προκειμένου να διατηρηθεί η πιθανότητα να χρησιμοποιηθούν τα δικά τους ωάρια για να αναπαραχθούν. Με δεδομένη την αβεβαιότητα της μη καθιερωμένης κατάστασης που επικρατεί σε αυτή τη διαδικασία, είναι απαραίτητο ότι πρέπει να προσφέρεται μόνο ως μέρος ενός θεσμικά εγκεκριμένου πρωτοκόλλου έρευνας, με την πλήρη αποκάλυψη των κινδύνων και της αβεβαιότητας του οφέλους για τον ασθενή.

Ζητήματα με Ανήλικους Ασθενείς με Καρκίνο

Το θέμα της διατήρησης της γονιμότητας θα προκύψει και για ασθενείς μικρής ηλικίας, πολλοί από τους οποίους δεν θα είναι αρμόδιοι για να δώσουν την έγκριση και τη συγκατάθεσή τους σε αυτές τις προσπάθειες. Ηθικά και νομικά πρότυπα απαιτούν ότι οι διαδικασίες που γίνεται σε ανήλικους εξυπηρετούν καλύτερα τα συμφέροντά τους. Αν διάφορες επεμβατικές διαδικασίες είναι απαραίτητες, οι ανήλικοι, οι οποίοι είναι σε θέση να κατανοήσουν την επιλογή που τους παρουσιάζεται, πρέπει να δώσουν τη σύμφωνη γνώμη τους (δικαίωμα που είναι μικρότερης ισχύος από την πλήρη συναίνεση). Αποδεκτές μέθοδοι διατήρησης υλικού των γονάδων για ανήλικους θα πρέπει να παρέχονται στους γονείς κατά τη διαδικασία της ενημέρωσης και συναίνεσης, αλλά και σε συμφωνία με τη δήλωση της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής σχετικά με την Παιδιατρική Σύμφωνη Γνώμη, σύμφωνα με την οποία τα παιδιά θα πρέπει να συμμετέχουν με έναν αναπτυσσόμενο κατάλληλο τρόπο στις αποφάσεις της φροντίδας της υγείας τους (29, 30).

Δοκιμαζόμενες μέθοδοι πρέπει να παρέχονται στους γονείς μόνο κάτω από θεσμική επίβλεψη ενός εγκεκριμένου πρωτοκόλλου. Νεαροί άνδρες μετά την εφηβεία θα είναι συνήθως ικανοί για εκσπερμάτιση και μπορούν να παρέχουν σπέρμα για αποθήκευση. Απαραίτητα φροντίδα και διακριτικότητα θα πρέπει να παρέχονται κατά τη συζήτηση αυτής της επιλογής, συμπεριλαμβανομένων των συζητήσεων χωρίς την παρουσία των γονιών τους. Αν τα παιδιά δεν μπορούν να εκσπερματίσουν ή είναι πολύ μικρά, τότε η αναρρόφηση σπέρματος από την επιδιδυμίδα και η αφαίρεση ορχικού σπέρματος μπορεί να γίνει με τη σύμφωνη γνώμη τους και τη γονική συναίνεση, εφ' όσον αυτό αναγνωρίζεται ως ασφαλής και αποτελεσματικός τρόπος για τη διατήρηση της ανδρικής γονιμότητας. Ως κάποιο σημείο, κρυσσυντήρηση ιστού των όρχεων σε προεφηβικούς νεαρούς άνδρες είναι επίσης εφικτή. Η κρυσσυντήρηση ορχικού ιστού σε προεφηβικούς νεαρούς άνδρες θεωρείται πειραματική και θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την αιγίδα ενός θεσμού επίβλεψης ή υπό την εποπτεία της θεσμικής επιτροπής χειρουργικών καινοτομιών.

Με τις γυναίκες, το ζήτημα της διατήρησης της γονιμότητας θα μπορούσε να προκύψει πρώτα με ανήλικα κορίτσια στην μετεφηβική ηλικία τα οποία θα είναι σε θέση να δώσουν τη σύμφωνη γνώμη ή την αντίρρησή τους. Αν μπορεί να δημιουργηθεί ένας κύκλος διέγερσης με ασφάλεια, θα μπορούσε να συμφωνηθεί λήψη ωοκυττάρων και αποθήκευση εμβρύων με σπέρμα δότη. Σε προγράμματα όπου η κρυσσυντήρηση ωοκυττάρων έχει καθιερωθεί ως ασφαλής και αποτελεσματική, επίσης θα μπορούσε να δοθεί συγκατάθεση για διέγερση και λήψη ωαρίων για αποθήκευση. Αν η κρυσσυντήρηση ωθηκικού ιστού είναι επίσης εφικτή, θα μπορούσε να συμφωνηθεί λαπαροσκόπηση για την απόκτηση του ωθηκικού ιστού. Εάν υπάρχει αντίρρηση σε οποιαδήποτε από αυτές τις εναλλακτικές λύσεις, οι διαδικασίες δεν πρέπει να πραγματοποιηθούν, παρά τις επιθυμίες των γονέων. Εάν η κρυσσυντήρηση του ιστού των ωθηκών φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική, οι προσπάθειες για τη διατήρηση της γονιμότητας σε κορίτσια της προεφηβικής ηλικίας επίσης μπορεί να είναι δυνατή.

Όπως και με τις μεγαλύτερες κοπέλες, και η γονική συναίνεση και η σύμφωνη γνώμη του παιδιού για τις διαδικασίες κρυσσυντήρησης του ωθηκικού ιστού είναι αναγκαίες. Αν το παιδί είναι πάρα πολύ νεαρό για να δώσει τη σύμφωνη γνώμη, οι γονείς μπορούν να συναινέσουν στην αφαίρεση τμημάτων των

ωοθηκών εάν η διαδικασία θεωρείται ότι προσφέρει ένα πιθανό όφελος για το παιδί. Παρά το γεγονός ότι οι ατομικές απαντήσεις ενδέχεται να διαφέρουν σε αυτό ερώτημα, λογικοί άνθρωποι θα μπορούσαν να βρουν ότι η επιλογή των γονιών για διατήρηση της γονιμότητας του παιδιού με αυτόν τον τρόπο ως μια λογική επιλογή υπό το φως της σχετικώς περιορισμένης ιατρικής παρέμβασης (λαπαροσκοπική ωοθηκή βιοψία) που θα ήταν αναγκαία. Θα ήταν σκόπιμο σε τέτοιες περιπτώσεις να υπάρχει μια επιτροπή δεοντολογίας ή άλλο ανεξάρτητο σώμα επανεξέτασης της απόφασης του γονιού και του γιατρού ώστε να προχωρήσει η διαδικασία.

Η χρήση πειραματικών διαδικασιών σε ανήλικους

Οι ίδιες απαιτήσεις για σύμφωνη γνώμη από έναν ανήλικο ασθενή, η γονική συναίνεση, και το καθαρό όφελος θα ισχύουν για τη χρήση αυτών των διαδικασιών σε ανήλικα παιδιά όταν αυτές είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο (31). Επειδή η πειραματική χρήση τους είναι ευεργετική για το ανήλικο παιδί, θα μπορούσαν να γίνουν με τη σύμφωνη γνώμη του/της ή τη συγκατάθεση των γονέων, εφόσον η θεσμική επιτροπή επιτήρησης διαπιστώσει ότι τα αναμενόμενα οφέλη της μελλοντικής αναπαραγωγής στο παιδί υπερκαλύπτουν το βάρος της διαδικασίας για τη λήψη γαμετών ή γοναδικού ιστού. Εάν το κορίτσι είναι στην μετεφηβική ηλικία και υπάρχει χρόνος, τότε ένας ελεγχόμενος κύκλος υπερδιέγερση των ωοθηκών θα μπορούσε να συμβεί.

Αν δεν υπάρχει χρόνος ή η ασθενής δεν έχει μπει στην εφηβεία, πειραματική κρυοσυντήρηση των ωοθηκών μπορεί να γίνει ως μέρος ενός θεσμικά εγκεκριμένου πρωτοκόλλου για τη διατήρηση της γονιμότητας των νεότερων ασθενών κοριτσιών με καρκίνο με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς και τη γονική συναίνεση. Κανονικά, ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας αυτής θα πρέπει να δοκιμαστεί πρώτα σε άτομα που είναι σε θέση να δώσουν μια ενημερωμένη συγκατάθεση.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΦΥΛΑΣΣΟΜΕΝΩΝ ΓΑΜΕΤΩΝ, ΕΜΒΡΥΩΝ, ΚΑΙ ΓΟΝΑΔΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Τα άτομα, των οποίων οι γαμέτες, τα έμβρυα ή γοναδικοί ιστοί αποθηκεύονται για διατήρηση της γονιμότητας ή οι νόμιμοι κηδεμόνες τους, θα πρέπει να δώσουν τις κατευθύνσεις για την απόρριψη των εν λόγω ιστών στο μέλλον. Αυτό θα μπορούσε καλύτερα να γίνει όταν οι γαμέτες, τα έμβρυα ή ο γοναδικός ιστός αφαιρούνται ή διατηρούνται, αλλά οδηγίες μπορούν να δοθούν ή να τροποποιηθούν σε οποιοδήποτε μεταγενέστερο χρόνο επιθυμεί ο ασθενής.

Όπως και με τις οδηγίες για την αποθήκευση των εμβρύων, το άτομο θα πρέπει να προσδιορίζει τι πρέπει να γίνει με τους αποθηκευμένους γαμέτες, έμβρυα ή γοναδικό ιστό αν αυτός/αυτή πεθάνει ή αλλιώς δεν είναι διαθέσιμος, δεν πληρώνει τα τέλη αποθήκευσης ή έχει εγκαταλείψει τους γαμέτες, τα έμβρυα ή το γοναδικό ιστό. Επίσης σημαντικό είναι το κατά πόσον οι ασθενείς προσδιορίζουν γραπτώς εκ των προτέρων ότι θέλουν αυτό το υλικό να απορριφθεί ή να χρησιμοποιηθεί στην έρευνα, ή αν αποδέχονται να χρησιμοποιηθούν για μεταθανάτια αναπαραγωγή και από ποιον.

Η ΠΑΡΟΧΗ ΒΟΗΘΕΙΑΣ ΠΡΟΣ ΕΠΙΖΗΣΑΝΤΕΣ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς της αναπαραγωγικής ηλικίας που επιβιώνουν του καρκίνου μπορεί να ζητήσουν να τεκνοποιήσουν. Εάν έχουν διατηρήσει την αναπαραγωγική τους λειτουργία, μπορούν να συλλάβουν με συνουσία. Εάν έχουν μειωμένη αναπαραγωγική λειτουργία, μπορούν να ζητήσουν τη βοήθεια των ειδικών τμημάτων γονιμότητας. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να κάνουν χρήση των ήδη αποθηκευμένων γαμετών, εμβρύων και γοναδικού ιστού για το σκοπό αυτό. Άλλες επιλογές που μπορεί να είναι κατάλληλες περιλαμβάνουν γαμέτες από δότη, έμβρυα από δότη, κύηση με παρένθετη μητρότητα, και υιοθεσία. Εκτός από τους κινδύνους που τίθενται από τη θεραπεία γονιμότητας, οι γιατροί μπορεί να ανησυχούν για τους κινδύνους που τίθενται από την εγκυμοσύνη σχετικά με την επανεμφάνιση του καρκίνου.

Παρά το γεγονός ότι η κύηση μπορεί θεωρητικά να επιδεινώσει τον καρκίνο, μπορεί να μην αντενδείκνυται απαραίτητα. Ωστόσο, γενικά συνιστάται η εγκυμοσύνη να καθυστερεί μέχρι η θεραπεία του καρκίνου να έχει ολοκληρωθεί λόγω των ανησυχιών για τις επιπτώσεις της θεραπείας για το έμβρυο. Η βέλτιστη χρονική στιγμή για σύλληψη μετά τη θεραπεία του καρκίνου είναι αβέβαιη.

Οι γιατροί της αναπαραγωγής που ασχολούνται με τη θεραπεία επιζώντων από καρκίνο θα πρέπει να είναι γνώστες της ιατρικής κατάστασης, το σχέδιο θεραπείας του ασθενούς, και την πρόγνωση του. Επίσης θα πρέπει να έχουν επίγνωση των πιθανών επιβλαβών επιδράσεων της θεραπείας και της αναπαραγωγής στους μελλοντικούς απογόνους.

Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να συμβούν λόγω των θεωρητικών μεταλλαξιογόνων επιδράσεων δευτερευόντως της προηγούμενης θεραπείας του καρκίνου, τις αναπαραγωγικές τεχνικές αυτές καθ'αυτές ή τους κινδύνους κληρονομικότητας της νόσου. Αυτά, επίσης, μπορεί να προκύψουν από τους ψυχολογικούς παράγοντες, όπως η προοπτική επανεμφάνισης του καρκίνου και η μειωμένη διάρκεια ζωής ή η μεταθανάτια χρήση των γαμετών. Οι γιατροί πρέπει επίσης να αποκαλύψουν πλήρως την αποδεκτή ή πειραματική κατάσταση των τυχόν διαδικασιών που προσφέρονται, όπως θα είναι η περίπτωση όταν κρυοκατεψυγμένος ωθητικός ιστός χρησιμοποιείται για την αναπαραγωγή.

Οι κίνδυνοι για τους απογόνους από την αναπαραγωγή

Η παροχή ιατρικής βοήθειας σε επιζώντες από καρκίνο μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εγείρει ηθικά ζητήματα σχετικά με τις επιπτώσεις της αναπαραγωγής τους για το μέλλον των παιδιών. Ένα σύνολο ζητημάτων αφορά το εάν οι απόγονοι που προκύπτουν είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καρκίνο λόγω της προηγούμενης θεραπείας ή από τις επιπτώσεις των τεχνολογιών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συνεργατικά με την όλη πορεία των προσπαθειών τους.

Οι μελέτες που έχουν εξετάσει την έκβαση της εγκυμοσύνης στους επιζώντες από καρκίνο δεν έχουν βρει καμία σημαντική αύξηση στις συγγενείς δυσμορφίες ή τα κακοήγη νεοπλασμάτα στους απογόνους που προκύπτουν (32). Αυτές οι μελέτες, ωστόσο, αξιολογούν κατά κύριο λόγο γυναίκες που συνέλαβαν αυθόρμητα πολλά χρόνια μετά τη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση των γνώσεων σχετικά με τους κινδύνους των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στους απογόνους.

Μέχρι στιγμής, στην επανεξέταση των σχετικών δημοσιευμένων στοιχείων για την υγεία των παιδιών που γεννήθηκαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση / ICSI βρέθηκε μόνο μετρίως αυξημένος κίνδυνος για τις περισσότερες δυσπλασίες, καρκίνους, και γενετικές ανωμαλίες και καμία ένδειξη διαταραχής της ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης (33-36). Ωστόσο, νεογνά από μονήρεις κυήσεις από IVF είναι σε αυξημένο κίνδυνο για χαμηλό βάρος γέννησης, προωρότητα, και περιγεννητική θνησιμότητα. Υπάρχει επίσης μια 10πλάσια αύξηση στις πολλαπλές γεννήσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό, και οι πολλαπλές γεννήσεις βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανεπιθύμητα αποτελέσματα στα νεογνά (37).

Αν αναπτύσσονταν αποδεικτικά στοιχεία ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες και γυναίκες μετά από χημειοθεραπεία ή διατήρησης της γονιμότητας και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή υπέστησαν σοβαρά ελαττώματα, τότε προφανώς λίγα άτομα θα ενδιαφέρονταν για τη χρήση και λίγοι γιατροί για την παροχή αυτών των διαδικασιών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα παιδιά που προκρίπτον, για να κυριολεκτήσουμε, δεν μπορεί να έχουν υποστεί βλάβη επειδή έχουν γεννηθεί και δεν θα υπήρχαν εάν ο γονιός με καρκίνο δεν είχε αναπαραχθεί. Εάν οι γονείς και οι γιατροί πρέπει, ωστόσο, να προχωρήσουν θα εξαρτηθεί από το πόσο μεγάλοι είναι οι κίνδυνοι αυτοί και αν με αυτό τον τρόπο, υπό το φως όλων των περιστάσεων, φαίνεται λογικό και υπεύθυνο.

Μια δεύτερη σειρά ζητημάτων αφορά τη πιθανότητα ότι ο ασθενής με καρκίνο που φαίνεται να έχει θεραπευτεί ή να είναι σε ύφεση θα έχει υποτροπή του καρκίνου και θα πεθάνει πρόωρα, αφήνοντας ανήλικο τέκνο που θα στερείται του ενός γονέα του. Ορισμένοι γιατροί έχουν πρότεινε ότι μπορεί να είναι ανήθικο να επιτρέπουν στα άτομα αυτά να αναπαράγονται σε καταστάσεις στις οποίες ο γονιός αντιμετωπίζει μια σημαντικά μειωμένη διάρκεια ζωής ή μειωμένη ικανότητα να φροντίσει ένα παιδί (37, 38).

Η ηθική ανάλυση, ωστόσο, δείχνει ότι μια τέτοια ανησυχία δεν είναι πειστική. Πρώτον, ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου κατά τη διάγνωση, ο κίνδυνος υποτροπής του καρκίνου, ενώ είναι υψηλότερος από ό, τι στις ομάδες χωρίς καρκίνο, μπορεί να μην είναι υπερβολικά υψηλός. Δεύτερον, δεν είναι λογικό ότι το εν λόγω τέκνο δεν θα έχει νόημα η ζωή του, ακόμη και αν αυτός ή αυτή έχει την ατυχία του πρόωρου θανάτου του ενός γονέα. Τρίτον, ενώ οι επιπτώσεις της πρόωρης απώλειας

ενός γονέα σε ένα παιδί είναι σημαντικές, πολλά παιδιά βιώνουν άγχος και θλίψη στη ζωή τους από οικονομικές, κοινωνικές και φυσικές συνθήκες, εξίσου επίπονες και καθοριστικές για την υπόλοιπη ζωή τους.

Η μεταθανάτιο χρήση του αποθηκευμένου αναπαραγωγικού ιστού

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα άτομα που έχουν αποθηκεύσει γαμέτες, έμβρυα ή γοναδικό ιστό θα πεθάνουν πριν να έχουν την ευκαιρία να τα χρησιμοποιήσουν. Οι ασθενείς, ο επιζώντας σύζυγος ή η οικογένεια μπορεί να θέλουν να χρησιμοποιήσουν τους γαμέτες ή τους ιστούς της αναπαραγωγής, για δωρεά προς άλλους, ή για έρευνα. Εάν συμβεί αυτό, θα μπορούσε να οδηγήσει στην αναπαραγωγή του αποθανόντα μετά το θάνατό της/του, είτε με το σύντροφό που ήταν μαζί κατά τη στιγμή της αποθήκευσης ή με τους αποδέκτες των γαμετών ή εμβρύων που θα δωριστούν σε άλλους. Ενώ είναι επιθυμητό τα παιδιά να έχουν δύο γονείς που να τα ανατρέφουν, οι κίνδυνοι για τα παιδιά μειωμένης κοινωνικής πρόνοιας λόγω του ότι γεννήθηκαν σε ένα μόνο γονέα δεν είναι τόσο μεγάλοι, ώστε να είναι ανήθικο ή να πρέπει να αποθαρρύνεται η παροχή υποβοήθησης για αναπαραγωγή στους μόνους γονείς.

Εφ' όσον ο μόνος γονέας έχει τη δυνατότητα για αναπαραγωγή, το αν οι γαμέτες που χρησιμοποιούνται προέρχονται από μεταθανάτιο πηγή, ή μια ανώνυμη πηγή εν ζωή, ή μια γνωστή πηγή εν ζωή, συνήθως δεν είναι ηθικής σημασίας. Ένα σημαντικό ερώτημα είναι κατά πόσον ο θανών είχε συναινέσει σε μεταθανάτια χρήση των αποθηκευμένων ιστών ή των γαμετών του/της σε ένα έντυπο συγκατάθεσης, εκ των προτέρων, ή με άλλο αξιόπιστο δείκτη της συγκατάθεσης πριν από το θάνατο. Το νομικό σύστημα έχει αναγνωρίσει ότι οι επιθυμίες του ατόμου πριν από το θάνατο σχετικά με τη διάθεση αναπαραγωγικού υλικού ελέγχονται μετά το θάνατό του.

Οδηγίες ότι όλο αυτό το υλικό πρέπει να καταστραφεί ή να μη χρησιμοποιηθεί μετά το θάνατο θα πρέπει να γίνουν σεβαστές. Ομοίως, ο νόμος επιτρέπει σε γαμέτες και έμβρυα να χρησιμοποιηθούν μετά το θάνατο αν το άτομο έχει δώσει τέτοιες οδηγίες ή εάν ο σύντροφος ή ο πλησιέστερος συγγενής έχει τον έλεγχο για τη διάθεσή τους. Τα δικαστήρια έχουν επίσης δεχτεί ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν μετά την μεταθανάτια σύλληψη ή την εμφύτευση είναι νόμιμοι απόγονοι του νεκρού, αν αυτός ή αυτή έδωσε οδηγίες ότι οι γαμέτες ή τα έμβρυα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά το θάνατό του/της για αναπαραγωγή (39, 40).

Μέχρι να υπάρξει περισσότερη εμπειρία με μεταθανάτια αναπαραγωγή, η επιτροπή πιστεύει ότι μία πολιτική που επιτρέπει τη μεταθανάτια αναπαραγωγή μόνο όταν ο αποθανών έχει δώσει συγκεκριμένες οδηγίες και ο επιζώντας σύζυγος ή άλλο υποδεικνυόμενο άτομο συμφωνεί προς τούτο. Ως αποτέλεσμα, είναι απαραίτητο τα προγράμματα αποθήκευσης γαμετών, εμβρύων ή ιστού των γονάδων για ασθενείς με καρκίνο να ενημερώνουν τους ασθενείς για τις επιλογές για τη διάθεση αυτού του υλικού σε μια μελλοντική στιγμή, όταν ο καταθέτης, λόγω θανάτου, ανικανότητας, ή μη διαθεσιμότητας, δεν μπορεί να συναινέσει ο ίδιος για την διάθεσή του. Εάν οι απόγονοι συλληφθούν ή εμφυτευθούν μετά θάνατον θα αναγνωρίζονται δυνάμει ως απόγονοι του θανόντος σε ότι αφορά τους πολιτειακούς νόμους κληρονομιάς που εξαρτώνται από το δίκαιο του κράτους στο οποίο συμβαίνουν αυτά τα γεγονότα .

ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ

Προς το παρόν , δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές μεταλλαξιγόνες επιδράσεις σε απογόνους που γεννήθηκαν από ασθενείς που αντιμετώπισαν επιτυχώς τον καρκίνο (41). Μια πρόσθετη ανησυχία είναι οι προσπάθειες των ασθενών με κίνδυνο, ή που έχουν κληρονομικές μορφές καρκίνου για την πρόληψη μετάδοσης στους απογόνους. Μερικά άτομα με κληρονομικές μορφές καρκίνου θέλουν να αναπαραχθούν μόνο εάν έχουν εύλογη βεβαιότητα ότι το παιδί τους δεν θα έχει υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου από ότι ο γενικός πληθυσμός.

Η ανάπτυξη τεχνικών για την προγεννητική διάγνωση και PGD παρέχει έναν τρόπο έτσι ώστε οι γονείς με κληρονομικές μορφές καρκίνου να μπορούν εμποδίσουν την μετάδοση του κινδύνου ανάπτυξης κάποιων τέτοιων μορφών καρκίνου στους απογόνους. Τα ζευγάρια που προτίθενται να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο μετάδοσης των γονιδίων του καρκίνου σε απογόνους τους μπορεί να είναι απρόθυμοι να χρησιμοποιήσουν την προγεννητική διάγνωση και τον τερματισμό της εγκυμοσύνης, αλλά θα δεχόταν την

μέθοδο PGD για αυτό το σκοπό.

Η μέθοδος PGD τώρα είναι πια γενικά αποδεκτή αντί της προγεννητικής διάγνωσης στο να μειωθεί ο κίνδυνος της γέννησης ενός παιδιού με αυτοσωματική ή X -συνδεδεμένη ασθένεια, όπως η κυστική ίνωση, η νόσος Tay -Sachs, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, και το σύνδρομο εύθραυστου X χρωμοσώματος. Αν και η εμφάνιση αυτών των καταστάσεων είναι στις περιπτώσεις αυτές κάπως πρώιμη, ο κίνδυνος αυτά τα παιδιά να κληρονομήσουν καρκίνο θα μπορούσε να συμβεί τελικά μέχρι πολύ αργότερα στη ζωή αυτών των παιδιών, και το γονίδιο για τις ασθένειες θα μπορούσε να μην έχει πλήρη διεισδυτικότητα. Ενώ μερικοί θα υποστήριζαν ότι ο χρόνος εμφάνισης της νόσου ή της τροποποίησης του κινδύνου για κληρονομικές μορφές καρκίνου έχει αρκετό ηθικό βάρος να δικαιολογεί την αντιμετώπιση σε αυτές οι περιπτώσεις με διαφορετικό τρόπο, η Επιτροπή αυτή πιστεύει ότι, όταν οι γενετικοί κίνδυνοι είναι σημαντικοί και τα συγκεκριμένα test της προεμφυτευτικής διάγνωσης υπάρχουν, τα ζευγάρια είναι ηθικό να μπορούν να επιλέξουν τα έμβρυα για να αποφευχθεί η απόκτηση παιδιών με υψηλό κίνδυνο αυτών των μορφών καρκίνου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν γοναδοτοξικές θεραπείες έχουν σημαντικές ανάγκες για τη διατήρηση της γονιμότητάς του. Όταν η ζημία σε αναπαραγωγικά όργανα λόγω γοναδοτοξικής θεραπείας είναι αναπόφευκτη, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τις επιλογές τους για την αποθήκευση των γαμετών, των εμβρύων ή του ιστού των γονάδων τους και θα τους παραπέμπουν σε ειδικούς ιατρούς γονιμότητας που μπορεί να τους δώσουν κατάλληλες οδηγίες και να εξετάσουν και τις νομικές πλευρές για τις υπηρεσίες αυτές.

Τα Εθνικά Προγράμματα Διατήρησης της Γονιμότητας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς και τους επιζώντες από τον καρκίνο σχετικά με τους κινδύνους των γοναδοτοξικών θεραπειών για το αναπαραγωγικό τους σύστημα και τις επιλογές και τους κινδύνους για τη διατήρηση της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής τους ικανότητας μετά την θεραπεία ή την ύφεση της νόσου.

Οι διαδικασίες διατήρησης της γονιμότητας που δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές, πρέπει να προσφέρονται σε ασθενείς μόνο σε πειραματικό επίπεδο υπό την εποπτεία του IRB. Οι γονείς μπορούν να αποφασίσουν για τη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας και τις αντίστοιχες επιλογές για ανήλικα παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία γοναδοτοξική, αρκεί η όποια ιατρική παρέμβαση να μην θέτει σε αδικαιολόγητο κίνδυνο την πορεία της κύριας νόσου, και η παρέμβαση να προσφέρει μια λογική πιθανότητα και ένα ξεκάθαρο όφελος για το παιδί.

Οι ανησυχίες για τις ευνοϊκές συνθήκες ζωής των απογόνων που προκύπτουν, που οφείλεται είτε σε μια αναμενόμενη μικρότερη διάρκεια ζωής των γονιών ή στις επιδράσεις του καρκίνου ή της θεραπείας της υπογονιμότητας, συνήθως δεν είναι επαρκής λόγος για να αρνηθεί ο ασθενής με καρκίνο βοήθεια στην διατήρηση της αναπαραγωγικής του ικανότητας.

Προγράμματα αποθήκευσης γαμετών, εμβρύων ή ιστού των γονάδων για ασθενείς με καρκίνο υπάρχουν αρκετά, και πρέπει να παρέχονται σαφείς οδηγίες για το τι πρέπει να γίνει με αποθηκευμένα υλικά στην περίπτωση θανάτου του ασθενούς, αδυναμίας, μη πληρωμή των τελών αποθήκευσης, ή άλλο κίνδυνο.

Οι σύζυγοι ή τα μέλη της οικογένειας έχουν το νομικό δικαίωμα να διαθέσουν τους αποθηκευμένους γαμέτες ενός αποθανόντος ασθενή ή να χρησιμοποιήσουν άλλο υλικό για μεταθανάτια αναπαραγωγή μόνο εάν ο θανών είχε προηγουμένως συναινέσει στη μεταθανάτια χρήση του.

Οι γιατροί πρέπει να αξιολογούν τον πιθανό αντίκτυπο μετάδοσης του καρκίνου στους απογόνους του και την επίδραση των θεραπειών για τη διατήρηση της γονιμότητας στις θεραπείες για τον καρκίνο και να ενημερώνουν τους ασθενείς. Η χρήση της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης για να αποφευχθεί η γέννηση των απογόνων με υψηλό κίνδυνο για τις κληρονομικές μορφές καρκίνου είναι ηθικά αποδεκτή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robertson JA. Cancer and fertility: ethical and legal challenges. JNCI Monograph 2005;34:104–5.
2. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population

- Sciences. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1975–2000. Available at:<http://www.seer.cancer.gov>. Last accessed August 30, 2013.
3. Bahadur G, Chatterjee R, Ralph D. Testicular tissue cryopreservation in boys. Ethical and legal issues: case report. *Hum Reprod* 2000;15:1416–20.
 4. Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:311–34.
 5. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus—review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)* 2002;5:61–6.
 6. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009;30:465–93.
 7. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *466 Reproduction* 2006;131:1–9.
 8. Hi S. Measuring ovarian function in young cancer survivors. *Minerva Endocrinol* 2010;35:259–70.
 9. Plante M. Fertility preservation in the management of gynecologic cancers. *Curr Opin Oncol* 2000;12:497–507.
 10. Tulandi T, Al-Shahrani AA. Laparoscopic fertility preservation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:611–8.
 11. Blumenfeld Z. Gynaecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:359–70.
 12. Oktay K, S€ onmez M. Gonadotropin-releasing hormone analogs in fertility preservation—lack of biological basis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:488–9.
 13. Badawy A, Elnashar M, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694–7.
 14. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010;21:2052–60.
 15. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Repro Update* 2008;14:553–61.
 16. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:311–9.
 17. Ben-Aharon I, Gaftor-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:803–11.
 18. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2010;95:906–14.
 19. DelMastro 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-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:269–76.
 20. Donnez J, Squifflet J, Pirard C, Demylle D, Delbaere A, Armenio L, et al. Live birth after allografting of ovarian cortex between genetically non-identical sisters. *Hum Reprod* 2011;26:1384–8.
 21. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880–9.
 22. Centers for Disease Control. A National Action Plan for Cancer Survivorship: Advancing Public Health Strategies. Available at:http://www.cdc.gov/cancer/survivorship/what_cdc_is_doing/action_plan.htm. Last accessed August 30, 2013.
 23. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists'attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:1890–7.
 24. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol* 2009;10:5952–7.

25. Kinzer D, Alper M, Barrett B. Donor oocyte cryopreservation and subsequent pre-implantation genetic diagnosis of resulting embryos results in high pregnancy rates with a minimum number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 1):524.
26. Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2010;93:391–6.
27. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:769–76.
28. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013;99:37–43.
29. Fallat ME, Hutter J. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics; American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology; American Academy of Pediatrics Section on Surgery. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008;121:e1461–9.
30. Bartholome WG. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):981–2. 1230 VOL. 100 N
31. Code of Federal Regulations, 2004. 45 CFR 46.401-408.
32. Hawkins MM. Pregnancy outcome and offspring after childhood cancer. *BMJ* 1994;309:1034.
33. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AE, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005;84:1308–15.
34. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–13.
35. Hansen M, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Burton P, Bower C. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol* 2012;120:852–63.
36. Li LL, Zhou J, Qian XJ, Chen YD. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:16–24.
37. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol* 2004;103: 1154–63.
38. Towner D, Loewy RS. Ethics of preimplantation diagnosis for a woman destined to develop early-onset Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287: 1038–40.
39. *Woodward v Commissioner of Social Security*, 435 Mass. 536, 537–538, 760 N.E. 2d 257 (Mass Super Ct 2001).
40. *Gillett-Netting v Barnhart*, 371 F.3d 593,599 (9th Cir 2004).
41. Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, Larcher V, Leiper A, Spoueas HA, et al. Fertility preservation for children treated for cancer (1): scientific advances and research dilemmas. *Arch Dis Child* 2001;84:355–9.