

## **Titel**

# **Fertilitetsbevaring ved malign sygdom**

## **Forfattere**

Kirsten Tryde Macklon  
Elisabeth Clare Larsen  
Claus Yding Andersen

## **Korrespondance**

[kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk](mailto:kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk)

## **Status**

1.udkast 1.december 2014

## **Indholdsfortegnelse**

Indledning  
Litteratursøgning  
Resume af kliniske rekommandationer  
Afgrensning af emnet  
Risiko for at udvikle præmatur menopause  
Kryopræserving af ovarievæv  
IVF med kryopræserving af embryoner/vitrificering af oocytter  
Risiko for at re-introducere en malign sygdom  
Lovmæssige forhold  
Patientinformation og informeret samtykke

## Indledning:

Mange kvinder, som skal i behandling for en malign sygdom, har en risiko for at udvikle præmatur ovarieinsufficiens. Visse former for kemoterapi, i særdeleshed de alkylerende stoffer, har en høj risiko for at inducere permanent ovarieskade gennem den irreversible destruktion af primordiale follikler i ovariet (1-2). Hvis alle folliklerne i ovarierne mistes, vil kvinden gå i overgangsalderen og blive infertil. For piger, som endnu ikke er gået i puberteten, vil et sådant tab forhindre en normal pubertetsudvikling. Ovarievæv kan kryopræserves i det håb, at man en dag kan genskabe en normal ovariefunktion ved at transplantere stykker af det optøede væv tilbage til kvinden/pigen efter veloverstået behandling.

## Litteratursøgning:

Denne guideline er baseret på nationale forskningsresultater samt søgning i PubMed.

## Resumé af kliniske rekommandationer

Rekommandationer	Evidensgrad
Piger (og deres forældre) og yngre kvinder i risiko for præmatur menopause grundet behandlingen af en malign sygdom bør informeres om muligheden af fertilitetsbevaring. Hvis der er en eksisterende risiko bør patienten henvises til en fertilitetslæge med speciel interesse i fertilitetsbevaring.	C
Alle patienter med en risiko > 30-50 % for ovariesvigt bør tilbydes fertilitetsbevaring medmindre der er forhold, der kontraindicerer dette (fremskreden alder, prognose, dissemineret sygdom, pt.'s grundmorbus)	D
Kryopræserving af ovarievæv er den eneste mulighed for fertilitetsbevaring hos præ-pubertale piger. I visse tilfælde kan post-pubertale piger tilbydes IVF med vitrificering af oocytter. Kvinder ældre end 35 bør grundet deres nedsatte ovariereserve ikke tilbydes kryopræserving af ovarievæv, medmindre de har en højere ovariereserve end forventet. Disse kvinder kan evt. tilbydes IVF med nedfrysning af embryoner eller oocytter. Ved abdominal bestråling kan ovarierne med fordel flyttes ud af strålefeltet.	D
Alle patienter skal screenes for HIV, Hepatitis B og C samt Syfilis forud for kryopræserving. Hos positive patienter skal vævet opbevares i en separat tank. Alt kryopræservede ovarievæv opbevares på Reproduktionsbiologisk Laboratorium, Rigshospitalet, mens udhentning af vævet kan foregå på Aarhus Universitetshospital og Odense Universitetshospital.	D
Når kvinden er helbredt for sin sygdom og hendes onkolog/hæmatolog giver grønt lys for en graviditet, kan hun få transplanteret stykker af det kryopræservede ovarievæv eller gennemgå en frysecyklus med de kryopræservede embryoner/oocytter. På nuværende tidspunkt bør væv fra patienter med leukæmi ikke lægges tilbage på grund af risikoen for re-introduktion af den maligne sygdom.	D
Kvinder med præmatur menopause <u>uden</u> et graviditetsønske kan få lagt stykker af det kryopræservede ovarievæv tilbage for at få deres menstruationscyklus igen.	D

## **Afgrænsning af emnet**

De hormonelle konsekvenser af præmatur menopause diskuteres ikke i denne guideline.

## **Risiko for at udvikle præmatur menopause.**

Dette afhænger meget af den planlagte behandling, patientens alder og kummulativ dosis af kemoterapi. Kemoterapi med alkylende stoffer er mere gonadotoksisk end andre former for kemoterapi. Abdominal bestråling forårsager næsten altid præmatur menopause ved doser der overskrider 20 Gray (3). Knoglemarvstransplantation forudgået af helkropsbestråling og højdosis alkylende stoffer er også associeret med en meget høj risiko for præmatur menopause på mellem 87-100 % (4-5). Selv hos regelmæssigt menstruerende overlever af en børnecancer synes der at være en nedsat ovariereserve baseret på ovarievolumen og antal antrale follikler, selvom de fleste børnecancer overlever får de børn, de gerne vil have (6-7).

## **Kryopræserving af ovarievæv**

Ovariet vil oftest blive fjernet laparoskopisk. I Danmark har vi valgt at fjerne et helt ovarium, om end biosier eller hemi-ovarier også kan anvendes. Ovarievævet opbevares på Reproduktionsbiologisk Laboratorium, Rigshospitalet, mens udhentningen af ovariet aktuelt foregår på 3 hospitaler: Aarhus Universitetshospital, Odense og Rigshospitalet. Ovariet kan transporteres på is til Rigshospitalet i op til 4 timer (8). Cortex, som er sæde for langt de fleste follikler i ovariet (primordialfolliklerne) isoleres 1-2 mm i tykkelse, deles i fragmenter og kryopræserves. Når først kvinden er kureret for sin cancer, en vis observationsperiode er gået, og hun er klar til at blive gravid (og har fået grønt lys herfor af sin onkolog), kan hun, i tilfælde af præmatur menopause, få lagt stykker af det optøede væv tilbage. Stykker af cortexvæv tøes og transplanteres til det tilbageblevne ovarium eller på det fjernede ovariums plads (orthotop transplantation) eller til et andet sted såsom abdominalvæggen (heterotop transplantation). Denne operation vil typisk foregå på den afdeling, der oprindeligt fjernede ovariet. Efter en gennemsnitlig periode på 20 uger vil menstruationen typisk indtræde og ovariefunktionen kan detekteres ved ultralydsscanning og hormonprøver (9).

På verdensplan er der publiceret i alt 26 fødsler, heraf 6 i Danmark, efter autotransplantation af kryopræservede ovarievæv i peer-reviewede tidsskrifter (10).

## **IVF med kryopræserving af embryoner/vitrificering af oocytter**

Såfremt tiden tillader det kan kvinden gennemgå en IVF behandling i kort protokol før kræftbehandlingen med henblik på at udtage oocytter, som kan vitrificeres direkte eller befrugtes med partnerens sæd eller donorsæd og efterfølgende kryopræserves. Når kvinden er blevet rask og ønsker at opnå graviditet kan hun gennemgå en frysecyklus i en østradiol substitueret cyklus med henblik på transferering af de kryopræservede embryoner eller optøning og befrugtning af de vitrificerede oocytter med efterfølgende transferering. I de fleste tilfælde tillader tiden kun en enkelt IVF cyklus. Afhængig af hvor i cyklus kvinden præsenterer sig, kan man starte stimulation på konventionel måde (hvis hun kommer i den follikulære fase) eller opstarte antagonist behandling med det samme (hvis hun kommer i lutealfasen). For at undgå OHSS hos disse patienter bør en agonist (f.eks. suprefact) anvendes som ovulationsinduktion. Der synes ikke at være en øget risiko for recidiv hos brystkræft patienter, så længe man lægger et anti-østrogen oveni stimulationsbehandlingen, såsom Tamoxifen eller Pergotime (11).

## **Risiko for at re-introducere en malign sygdom**

Autotransplantation af stykker af det kryopræservede ovarievæv har potentialet til at re-introducere den oprindelige sygdom, idet maligne celler kan residere i ovarievævet og overleve nedfrysning og optøning. Denne risiko er specielt høj ved de blodbårne kræftformer såsom leukæmi (12-13), hvorimod andre kræftformer såsom lymfom og brystkræft sjældent metastaserer til ovariet (14-15). Patienter med disse kræftformer kan derfor få stykker af deres kryopræservede ovarievæv transplanteret, når de er blevet raske, med en minimal risiko for at få kræftsygdommen tilbage, hvorimod patienter med leukæmi hos hvem det er for risikabelt at transplantere vævet, må benytte sig af andre metoder (såsom in-vitro modning af primordial follikler eller enzymatisk isolation af primordial folliklerne) for at gøre brug af vævet. Det skal dog gøres klart for patienten, at disse alternativer til autotransplantation endnu ikke er mulige.

## Lovmæssige forhold

I henhold til EU's vævsdirektiv skal patienter med kryopræservede gameter eller ovarievæv screenes for HIV, Hepatitis B og C samt for ovarievævs vedkommende også for syfilis. Væv fra HIV eller Hepatitis B eller C positive patienter skal opbevares særskilt i en separat frysetank. Der er i Danmark ikke et øvre loft for, hvor længe ovarievæv må opbevares. Den for andre fertilitetspatienter gældende 5-års regel for opbevaring af embryoner eller oocytter gælder ikke for patienter med kræft eller andre alvorlige lidelser. Her gælder det, at æggene må opbevares så længe den behandlende læge skønner det nødvendigt. Når en patient med kryopræservede ovarievæv dør, skal hendes væv optøes og destrueres. Dette gælder også for kryopræservede embryoner og vitrificerede oocytter.

## Patientinformation og informeret samtykke.

Ideelt set burde alle piger og unge kvinder, der er i risiko for at miste ovariefunktionen som følge af en kræftbehandling henvises til en fertilitetslæge med speciel interesse i gonadotoksisk behandling. Det er vigtigt, at patienten, og hendes forældre, hvis hun er < 18 år, informeres og rådgives tilstrækkeligt omkring hendes risiko for præmatur menopause i relation til hendes alder, ovariereserve, behandlingsprotokol og kummulative dosis. Hvis risikoen for præmatur menopause vurderes til at være moderat til høj (>30-50 %) bør hun tilbydes kryopræserving af ovarievæv eller æg. Hos den post-pubertale patient kan ovariereserven vurderes ud fra ultralydsscanning af ovarierne (antal antrale follikler) og bestemmelse af AMH (Anti-Mullerisk Hormon). Hvilken type fertilitetsbevaring der tilbydes patienten afhænger af kræftformen, hvor hurtigt behandlingen skal initieres, patientens alder samt hendes ønske. Uanset hvilken metode, der vælges, bør patienten informeres grundigt af fertilitetslægen såvel mundtligt som skriftligt. Skriftligt samtykke skal gives. Forældre til børn under 18 år skal give deres skriftlige samtykke på vegne af barnet.

## Referencer

1. Meiorow D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. *Leukaemia and lymphoma* 1999;33:65-76.
2. Meiorow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7:535-43.
3. Wallace WHB, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol* 1989;1:75-79.
4. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR *et al.* Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukaemia. *J Clin Oncol* 1988;6:813-8.

5. Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A, Brasca A, Menada MV *et al.* Ovarian recovery after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation: long-term follow-up of 79 females. *Bone Marrow Transpl* 1994;14:373-80.
6. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;11:5307-14.
7. Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, Rechnitzer C, Schmiegelow K *et al.* A 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer. *Reprod Biomed Online* 2013;27:192-200.
8. Schmidt KLT, Ernst E, Byskov AG, Nyboe Andersen A, Yding Andersen C. Survival of primordial follicles following prolonged transportation of ovarian tissue prior to cryopreservation. *Hum Reprod* 2003;18:2654-59.
9. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Nyboe Andersen A *et al.* Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril* 2011;95:695-701.
10. Macklon KT, Jensen AK, Loft A, Ernst E, Andersen CY. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation. *J Assist Reprod Genet* 2014 Sept 12 [Epub ahead of print].
11. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety and fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotrophins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630-35.
12. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, Kjeldsen L, Andersen MK *et al.* Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukaemia. *Fertil Steril* 2010;94:2186-90.
13. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, van Langendonck A, Amorim C *et al.* Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukaemia is potentially unsafe. *Blood* 2010;116:2908-14.
14. Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A *et al.* Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of predictive factors of oocyte yield. *Br J Cancer* 2006;94:1007-10.
15. Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ *et al.* Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod* 2001;16:2056-60.
16. Rosendahl M, Wielenga WT, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E *et al.* Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril* 2011;95:2158-61.