

## Titel

### Fertilitetsbevaring

## Forfattere:

Kirsten Tryde Macklon  
Lotte Colmorn  
Anne-Mette Bay Bjørn  
Stine Gry Kristensen  
Rikke Lindgaard Hedeland  
Vinnie Hornshøj Greve

## Korrespondance:

Tovholder: Kirsten Tryde Macklon, [kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk](mailto:kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk)

## Status

Første udkast:	Dec. 2019
Diskuteret virtuelt i DFS:	4. feb. 2021
Korrigeret udkast diskuteret virtuelt i DFS:	10. feb. 2021
Endelig guideline:	22. feb. 2021
Guideline skal revideres seneste dato:	April 2024

## Indholdsfortegnelse:

Indledning	side 1
Forkortelser	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 3
Resumé af kliniske rekommandationer	side 3
PICO spørgsmål 1: <i>Hvilken fertilitetsbevarende metode er mest effektiv?</i>	side 4
PICO spørgsmål 2: <i>Hvilket er det mest effektive sted at lægge ovarievæv tilbage?</i>	side 6
PICO spørgsmål 3: <i>Hvad er den mest effektive måde at kryopræservere ovarievæv på?</i>	side 8
PICO spørgsmål 4: <i>Kan GnRHa behandling under kemo nedsætte den ovarielle skade?</i>	side 9
Supplerende emneområder:	
1. <i>Afgrænsning/definition af målgruppen</i>	side 11
2. <i>Hvilken fertilitetsbevarende metode foretrækkes og hvorfor?</i>	side 12
3. <i>Stimulationsprotokoller til brystkræft patienter</i>	side 15
4. <i>Stimulationsprotokoller til kvinder med autotransplanteret ovarievæv</i>	side 16
5. <i>Hvordan minimerer vi risikoen for recidiv ved autotransplantation?</i>	side 17
Konklusion	side 21
Referencer	side 21

## Indledning:

### Hvorfor denne guideline er vigtig

Antallet af langtids-overlevere af en kræftsygdom er stigende, primært på grund af mere effektive og intensive behandlingsregimer. Mange af disse langtids-overleverer klager over en eller flere alvorlige

følgenvirkninger til deres kræftbehandling. Infertilitet er en alvorlig følgenvirkning af behandling med kemoterapi og/eller abdominal- eller cerebral stråleterapi. Graden af ovariepåvirkning kan variere fra ingen/næsten ingen påvirkning til fuldstændigt udslukt ovariefunktion, som efter behandling med stamcelletransplantation. Som udgangspunkt ses den største ovarielle skade efter behandling med højdosis alkylende stoffer og abdominal stråleterapi. Andre uønskede bivirkninger kan være præmatur ovarieinsufficiens (POI), risiko for at gå tidligere i overgangsalderen, end man ellers ville have gjort, subfertilitet og manglende spontan menarche. At udtage æg eller ovarievæv mhp nedfrysning inden opstart af en potentielt gonadotoksisk behandling er dog ikke kun relevant for kræftpatienter. Patienter, der fejler en alvorlig benign lidelse, der kræver behandling med kemoterapi eller stamcelletransplantation, bør også tilbydes fertilitetsbevaring. Det kunne dreje sig om patienter med SLE, autoimmune lidelser eller svære anæmier, men også patienter med disponerende faktorer til POI kunne drage fordel af at få frosset deres æg eller ovarievæv ned, inden en eventuel POI sætter ind. Som fertilitetslæge bør man kunne identificere patienter i risiko for POI samt henvise til specialiserede afdelinger, der tilbyder fertilitetsbevaring.

### Definitioner og forkortelser:

POI	Premature Ovarian Failure
PR	Pregnancy Rate (pos. hCG/ultralydsverificeret)
LBR	Live Birth Rate
OTC	Ovarian Tissue Cryopreservation (kryopræserving af ovarievæv)
OV	Oocyt vitrification
GnRHa	Gonadotropin Releasing Hormone agonist
KMT	Knoglemarvstransplantation
BPES	Blepharophimosis, ptosis, og epicanthus inversus syndrom
FB	Fertilitetsbevaring
IVF	In Vitro Fertilisering
AMH	Antimüllersk Hormon
PGT	Pregenetisk testing
rFSH	recombinant Follikel stimulerende Hormon
hMG	human menopause gonadotropin (menotropin)
hCG	humant Choriogonadotropin
OHSS	ovarielt hyperstimulations syndrom
CML	Kronisk myeloid Leukæmi
AML	Akut myeloid leukæmi
ALL	Akut lymfatisk leukæmi
qPCR	Kvantitativ Polymerase Chain Reaktion
BOT	Borderline ovarietumor
IUGR	Intrauterin vækstretardering
PPROM	Preterm Prelabour rupture of membranes

### Afgrænsning af emnet:

Hvad indeholder guideline – Fertilitetsbevarende metoder hos piger og kvinder

Hvad indeholder guideline ikke – Effektivitet af vitrifikation/optøning af oocytter sammenlignet med kryopræserving/optøning af embryoner/blastocyster. Guidelinen beskæftiger sig ikke med fertilitetsbevaring for mænd.

**Litteratursøgningsmetode:**

Litteratursøgning afsluttet dato: 08-10-2019

Vi har søgt i PubMed og EMBASE fra 1990 og frem til 2019. Søgeord/MESH terms:

Autotransplantation, breast cancer, cancer, chemotherapy, cryopreservation, fertility preservation, GnRHa, IVF, ovary, radiation therapy, vitrification

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

**Resumé af kliniske rekommandationer**

1	Såvel IVF med totalfrys af embryoner eller oocytter og autotransplantation af ovarievæv kan benyttes som fertilitetsbevarende behandling	↑↑ (stærk anbefaling for)
2	Ortotopisk transplantation af ovarievæv bør være 1. valg til kvinder med fertilitetsønske	↑↑ Stærk anbefaling for
3	Heterotopisk transplantation eller ortotopisk transplantation kan tilbydes kvinder mhp endogen hormonproduktion.	↑ Svag/betinget anbefaling for
4	'Slow freezing' er til dato den foretrukne teknik til nedfrysning af ovarievæv	↑↑ Stærk anbefaling for
5	Vitrifikation af ovarievæv kan ikke anbefales i Danmark pga. manglende erfaring.	↑↑ Stærk anbefaling for
6	Kvinder i fertil alder med brystkræft bør tilbydes co-behandling med en GnRHa under kemobehandlingen	↑↑ Stærk anbefaling for
7	Kvinder i fertil alder med lymfom bør tilbydes co-behandling med GnRHa under kemobehandlingen	↑ Svag/betinget anbefaling for
8	Kvinder i fertil alder med en benign lidelse, der kræver behandling med gonadotoksisk kemoterapi bør tilbydes co-behandling med GnRHa under kemobehandlingen	↑ Svag/betinget anbefaling for
9	Kvinder, der skal i behandling med alkylende kemoterapi, abdominal stråleterapi eller KMT bør tilbydes fertilitetsbevaring	↑↑ Stærk anbefaling for
10	Piger, der skal i behandling med højdosis alkylende kemoterapi, abdominal bestråling eller KMT bør tilbydes fertilitetsbevarende behandling	√ God praksis
11	IVF med vitrifikation af embryoner eller oocytter er førstevalg til seksuelt aktive kvinder ≥18år, hvis tiden tillader det (10-17 dage) og der ikke findes kontraindikationer for hormonbehandling	↑↑ Stærk anbefaling for
12	Kryopræserving af ovarievæv kan tilbydes piger og kvinder ≤ 35år, med moderat-høj risiko for POI (>50%), hvor IVF ikke er en mulighed og såfremt der ikke er mistanke om dissemineret sygdom*	↑↑ Stærk anbefaling for
13	Kryopræserving af ovarievæv kan tilbydes kvinder >35 år efter individuel vurdering af ovariereserve, såfremt denne skønnes at ligge højere end forventet	↑ Svag/betinget anbefaling for
14	Kryopræserving af ovarievæv bør ikke tilbydes ved lav ovariereserve (AMH<5)	√ God praksis
15	Transponering af ovarier bør overvejes ved forventet total stråledosis mod det lille bækken på > 5 GY	↑↑ Stærk anbefaling for
16	Hormonstimulation i forbindelse med IVF er sikkert hos kvinder med brystkræft uanset østrogenreceptor status	↑↑ Stærk anbefaling for

17	IVF kan påbegyndes i follikulær- såvel som lutealfasen med samme udbytte	↑↑ Stærk anbefaling for
18	Triggering med en GnRHa nedsætter risiko for OHSS og har samme eller bedre udbytte hvad angår antal modne oocytter, fertiliseringsrate og embryoner	↑↑ Stærk anbefaling for
19	DuoStim kan tilbydes, hvis der er tid nok, for at øge antallet af oocytter	√ God praksis
20	Kvinder med en tidligere brystkræft diagnose (stadie I-III) kan tilbydes autotransplantation af kryopræservede ovarievæv med minimal risiko for recidiv grundet vævet.	↑↑ Stærk anbefaling for
21	Kvinder tidligere diagnosticeret med sarkomer og Hodgkin's lymfom kan tilbydes autotransplantation af kryopræservede ovarievæv med minimal risiko for recidiv grundet vævet.	↑ Svag/betinget anbefaling for
22	Kvinder tidligere diagnosticeret med Non-Hodgkin's lymfom, avanceret brystkræft og mave-tarm-kræft kan tilbydes autotransplantation af kryopræservede ovarievæv med et vist forbehold for en moderat risiko for recidiv grundet vævet.	↑ Svag/betinget anbefaling for
23	Det kan eventuelt overvejes at tilbyde kvinder med en tidligere leukæmi diagnose autotransplantation af kryopræservede ovarievæv, hvis de var i komplet remission da vævet blev udtaget, og eksperimentelle studier viser minimal risiko for recidiv.	↓ Svagt betinget anbefaling imod
24	Det kan ikke anbefales at autotransplantere kryopræservede ovarievæv fra kvinder med en tidligere ovariecancer	↑ Svag/betinget anbefaling for
25	Det anbefales at udføre histologiske undersøgelser, immunohistokemiske farvninger, molekylærbiologiske analyser og/eller dyreforsøg af kryopræservede ovarievæv forinden autotransplantation ved diagnoser, hvor risikoen for recidiv anses for at være høj; heriblandt leukæmi, neuroblastoma, Burkitt's lymfom og ovarietumorer.	↑ Svag/betinget anbefaling for

### PICO-spørgsmål 1: Hvilken fertilitetsbevarende metode giver den største graviditetschance?

#### Problemstilling

Det primære formål med fertilitetsbevarende behandling er at sikre kvindens mulighed for at opnå graviditet efter endt gonadotoxisk behandling. I denne guideline vurderes succesraten af en given intervention derfor ved pregnancy rate (PR) og/eller live birth rate (LBR).

Størstedelen af kvinder henvist til fertilitetsbevarende behandling har kun tid til at gennemgå *en* enkelt IVF-cyklus, og succesraten ved IVF som akut fertilitetsbevarende behandling kan derfor ikke sammenlignes med graviditetschancerne hos almindelige IVF-patienter, der kan gennemgå gentagne cykli. Kvinden bør derfor som led i rådgivningen informeres om den forventede graviditetschance og live birth rate baseret på kvindens alder og det forventede antal vitrificerede oocytter eller embryoner efter en enkelt cyklus. Ved autotransplantation af kryopræservede ovarievæv genetableres ikke kun graviditetschancerne, men også ovarierens endokrine funktion. Kvinder med autotransplanteret ovarievæv har mulighed for at opnå spontan graviditet, og afhængigt af vævets funktionstid vil der også være mulighed for at opnå gentagne graviditeter. Ulemperne ved denne metode er en ofte yderst begrænset ovariereserve og begrænset funktionel varighed af det transplanterede væv. Dertil er der beskrevet tvivlsom effekt af det autotransplanterede væv hos kvinder >35år på tidspunktet for ovariefrys. Endelig må man overveje hvorvidt man, hos kvinder med kun lav til moderat risiko for POI, skader kvindens fremtidige fertilitet ved at fjerne det ene ovarie.

## Kliniske rekommandationer

Anbefaling	Styrke
Såvel IVF med totalfrys af embryoner eller oocytter og autotransplantation af ovarievæv kan benyttes som fertilitetsbevarende behandling	↑ ↑ (stærk anbefaling for)

## Resumé af evidens

OTC er forbundet med en PR på 34-44% og en LBR på 23-41%.	++ Lav
OV er forbundet med en PR på 27-41% og en LBR på 27-44% per transferering.	++ Lav
Embryonfrys er forbundet med en PR på 29-36% og LBR på 20-30% per transferering.	++ Lav
Graviditetschancen efter OTC og OV er højere hos kvinder <36 år	++ Lav
30-72% af kvinder med kun et ovarium efter OTC blev gravide uden autotransplantation	+ Meget lav
95% af kvinder genvinder endokrin funktion i æggestokken efter autotransplantation	++ Lav

## Gennemgang af evidens

De kliniske rekommandationer er baseret på gennemgang af et litteratur review, 5 retrospektive studier om IVF med embryonfrys og 5 retrospektive studier med OV, hvoraf kun et enkelt studie sammenligner succesraten mellem IVF med oocytvitrificering (OV) og kryopræserving af ovarievæv (OTC) (Diaz-Garcia *et al*, 2018).

I et nyligt review af Gellert *et al.* vurderes effektiviteten af OTC baseret på resultater fra 21 lande inkluderende 360 transplantationer hos 318 kvinder. I reviewet rapporteres der en samlet PR på 44% og en LBR på 41% efter OTC. Af disse var 46% af graviditeterne og 51% af fødslerne opnået ved spontan graviditet, mens 42% af graviditeterne og 35% af fødslerne var opnået efter IVF el IUI. Hos de resterende var konceptionsmåden uoplyst (Gellert *et al* 2018). Der blev rapporteret genvunden endokrin funktion i ovarievævet hos 95% af kvinderne. I undersøgelsen af Diaz-Garcia *et al.*, der inkluderer 49 kvinder med OV og 44 kvinder med OTC fandt man en PR 34% og en LBR på 23% efter OTC, hvoraf 46,7% af graviditeterne blev opnået ved spontan konception. Til sammenligning fandt de en PR på 40,8% og en LBR på 32,6% efter OV, hvilket gav en lille øget chance for graviditet (RR 1.31, 95% CI: 0.90-1.92) og fødsel (RR 1.39, 95% CI 0.95-2.03) efter OV sammenlignet med OTC. Diaz-Garcia rapporterede i deres studie ingen graviditeter hos kvinder >36 år på tidspunktet for kryopræserving af vævet. I et tysk studie af van der Ven *et al* (2016) var der ligeledes en større chance for graviditet hos kvinder < 35 år (33%) sammenlignet med kvinder >35 år (18%). Der var ingen graviditeter hos kvinder over 40 år på tidspunktet for OTC. Andelen af kvinder, der vendte tilbage for at gøre brug af det kryopræservede ovarievæv (return-rate) er i litteraturen angivet til omkring 7% (Hoekman 2019, Diaz-Garcia 2018).

Chancen for graviditet og fødsel efter IVF afhænger generelt af kvindens alder og antallet af høstede oocytter. Chancen for graviditet og fødsel efter IVF med OV forud for gonadotoxisk behandling er

opgjort i fem retrospektive studier, hvor i alt 2.619 kvinder undergik 2.732 IVF cykli (Cobo 2018, Diaz-garcia 2018, Doyle 2016, Druckenmiller 2016, Specchia 2019). Antallet af høstede oocytter per aspiration er angivet til omkring 10-13 oocytter, hvoraf 8-10 var modne metafase II oocytter egnet til vitrifikation. I alt 153 kvinder tilbage mhp brug af de vitrificerede oocytter, sv.t. en returnrate på 5.8% (fra 2.9 til 7.4%). Oocyt survival rate angives til omkring 81-86% og fertiliseringsraten på 72-75%. Andelen af embryoner egnet til transferering er ikke detaljeret opgjort, men studierne rapporterer en PR fra 27-41% og LBR fra 27-44% per transfer, totalt 50 fødsler. I flere af studierne er der transfereret op til 4 embryoner per transfer. I studiet af Doyle et al (2016), hvori der både indgår kvinder med OV på elektiv og akut fertilitetsbevarende indikation, angives en live-birth rate per oocyt på 6.4%. Ligesom for OTC er graviditetschancen efter OV også højere hos kvinder <36år på tidspunktet for OV (Doyle 2016, Cobo 2018). Doyle et al (2016) angiver en forventet sandsynlighed for mindst et barn på 50-55% ved vitrifikation af 8-10 MII oocytter hos kvinder under 35 år, og 30-40% hos kvinder mellem 35 og 40år, mens Cobo et al (2018) angiver en CLBR på 35-42% hos kvinder under 35 år og 29-43% hos kvinder over 35 år.

Chancen for graviditet og fødsel efter IVF med embryonfrys forud for gonadotoxisk behandling er gennemgået i fem retrospektive studier (Barcroft et al 2013, Cardozo et al 2015, Courbiere et al 2012, Creux et al 2017, Dolman et al 2015). I alt 383 kvinder gennemgik 415 IVF cykli mhp nedfrysning af embryoner. Det gennemsnitlige antal høstede oocytter var mellem 8 og 12, heraf 4 til 6 embryoner til frys per cyklus. Andelen af kvinder, der vendte tilbage for at gøre brug af deres æg, blev opgjort til mellem 6.5% og 36% i de respektive studier. PR og LBR er opgjort til mellem 40-66% og 30-44% per patient, og mellem 29-36% og 20-30% per transfer. Implantationsraten er i to studier angivet til hhv 14% og 21% (Creux 2017, Dolman 2015), mens antallet af tilbagelagte embryoner er angivet til mellem 1.6 og 2.3 embryoner per transferering (Barcroft 2013, Cardozo 2015, Courbiere 2012, Creux 2017, Dolman 2015). Graviditetschancen er i disse studier ikke stratificeret på kvindens alder ved IVF.

Graviditetschancen hos kvinder efter OTC **uden** autotransplantation er kun opgjort i få studier. Herunder et dansk studie af Schmidt et al (2013), hvor kun 20% af 143 adspurgte kvinder havde POI efter endt gonadotoxisk behandling. Af de resterende havde ca. 57 kvinder et aktivt graviditetsønske, hvoraf 41 kvinder (72%) opnåede i alt 68 graviditeter og 46 fødsler. I et hollandsk follow up studie af 51 kvinder med OTC, fandt man at 29% havde POI efter behandling og ca. 45% (n=23) havde bevaret ovariefunktion. Af disse opnåede 29.4% (n=15) spontant en eller flere graviditeter med i alt 25 fødsler. Det er ikke angivet om nogle af disse kvinder var gravide efter fertilitetsbehandling (Hoekman 2019).

## **PICO-spørgsmål 2: Hvilket er det mest effektive sted at lægge ovarievæv tilbage?**

### **Problemstilling**

Ved autolog transplantation er der mulighed for at tilbagelægge patientens ovarievæv heterotopisk (udenfor den oprindelige lokalisation) eller ortotopisk (oprindelige lokalisation). Ved gennemgang af litteraturen er der overvejende konsensus om definitionen ortotopisk lokalisation som værende ovariel medulla (tilbageværende ovarium) eller intraabdominal peritoneallomme sv.t. fossa ovarica, begge lokalisationer med mulighed for spontan ovulation og graviditet. Heterotopisk transplantation defineres som tilbagelægning udenfor abdomen, typisk abdominalvæggen, overarmen eller rectusmuskulaturen. Disse lokalisationer giver dog ikke mulighed for spontan graviditet.

Multifaktuelle forhold har betydning for funktionen af det transplanterede væv. Patientens alder ved kryopræserving, tidligere gonadotoksisk behandling og mængden af transplanteret væv (Deemestere 2009). Revaskularisering af det transplanterede væv er altafgørende for at undgå stort

follikeltab og insufficient ovariefunktion. Der er beskrevet flere mulige eksogene faktorer til optimering af transplantationen; antioxidanter kan øge den follikulære overlevelse, vækstfaktorer der stimulerer angiogenesis, og aspirin til nedsættelse af iskæmi (Deemestere 2009, Donfack 2017). Operativt kan Alloderm kollagen matrix med vaskulær permabilitetsfaktor VEGF muligvis forbedre angiogenesis (Deemestere 2009, Donfack 2017). Rutinemæssigt brug af disse faktorer ved ovarietransplantation er ikke beskrevet i litteraturen.

Transplantation af kryopræservede ovarievæv tjener overordnet to formål: fertilitetsbevaring og endogen hormonproduktion. Ovenstående PICO spørgsmål skal belyse hvorvidt transplantationslokalisationen har betydning i forhold til graviditet og hormonproduktion.

### Resumé af kliniske rekommandationer

1	Ortotopisk transplantation af ovarievæv bør være 1. valg til kvinder med fertilitetsønske	↑↑ Stærk anbefaling for
2	Heterotopisk transplantation eller ortotopisk transplantation kan tilbydes kvinder mhp endogen hormonproduktion.	↑ Svag/betinget anbefaling for

### Resumé af evidens

1	Der findes graviditetsrate på 40% efter ortotopisk transplantation	+++ moderat
2	Live birth rate på 30% efter ortotopisk transplantation	+++ moderat
3	Heterotopisk transplantation er ikke vist at kunne gendanne fertiliteten	++ lav
4	Ortotopisk og heterotopisk transplantation resulterer i endokrin funktion hos 95% af patienterne	+++ moderat
5	Varigheden af endogen hormonproduktion ved heterotopisk transplantation er dårlig belyst	N/A
6	Der findes ikke evidens der kan fastslå hvilken ortotopisk lokalisation der giver bedst ovariefunktion	N/A

### Gennemgang af evidens

Litteraturen baseres trods alt fortsat på et begrænset antal cases. Der er rapporteret ca. 360 autotransplantationer fra 21 forskellige lande over de sidste 20 år (Gellert et al., 2018). Således er litteraturgennemgangen primært baseret på systematiske reviews inddragende publicerede case-reports og case-serier.

### Ortotopisk transplantation

Langt størstedelen af transplantationerne er ortotopiske, dog er der i litteraturen ofte manglende information om transplantationsstedet. Ved systematisk gennemgang findes 67% af transplantationerne at være er ortotopiske, yderligere 4% med samtidig heterotopisk transplantation.

(Gellert et al., 2018). 95% af patienterne opnår genetablering af den endokrine ovariefunktion og hermed hormonproduktion efter autotransplantation (Gellert et al., 2018; Donnez et al., 2017; Donnez 2018). Varigheden af vævets funktion er gennemsnitlig 4-5 år men kan vare op til 10 år (Donnez et al., 2017; Jensen et al., 2015). Cirka halvdelen af de opnåede graviditeter er spontane. Graviditetsraten findes at være 29-41%, og live-birth rate på 23-36% med eksponentiel stigning fra 2004 frem til nu (Donnez et al., 2017; Beckmann et al., 2018). Der findes ikke evidens der kan fastslå hvilken ortotopisk lokalisering der er den mest optimale i forhold til fertilitet (von Wolff et al., 2018; Beckmann et al., 2018). Nogle grupper argumenterer for en mulig forbedret vaskularisering i peritoneallommer frem for atrofiske ovarier (Beckmann et al. 2018), i mens andre argumenterer for ovariet som den foretrukne lokalisering i forhold til fertilitetschance på baggrund af et optimalt miljø for follikelmodning og større sandsynlighed for spontan ovulation. (Gellert et al., 2018). I Gellerts studie var halvdelen af de fødte børn spontant konciperede.

### Heterotopisk transplantation

Der er begrænset data for heterotopisk transplantation (Pacheco et al., 2017). Kun 5% bliver transplanteret isoleret heterotopisk ved 1. transplantation, og 15% ved 2. transplantation. Hormonproduktionen reetableres ved ortotopisk transplantation hos 95% af de transplanterede kvinder (Gellert et al., 2018). Østrogen produktionen er beskrevet lavest ved subkutan transplantation (Bystrova et al., 2019). Hvor længe hormonproduktionen er suffcient i det transplanterede væv er ikke sikkert belyst, da der mangler langtidsopfølgning specielt for heterotopisk transplanteret væv (Kim et al., 2014).

Xenotransplantation af humant ovarievæv til immunsvækkede mus viser bedre vævsoverlevelse og follikulær udvikling ved ortotopisk transplantation i forhold til heterotopisk (Abir et al., 2003). Litteraturen understøtter at der findes nedsat follikelvækst ved heterotopisk transplantation (Oktay et al., 2004; Deemestere et al., 2009; Bystrova et al., 2019), og fertilitetsraten findes højere ved antrale follikler udtaget fra ortotopisk væv sammenlignet med heterotopisk væv (43% vs. 25%) (Greve et al., 2012a). Formentlig er en vigtig årsag et suboptimalt miljø (temperatur, tryk, cytokiner, angiogenetiske faktorer og hormoner) (Kim et al., 2014).

Der er indtil videre kun publiceret en tvillingefødsel fra oocytter høstet fra heterotopisk væv (Stern et al. 2013+2014).

### Operationsmetode:

Flere operationsmetoder og teknikker er beskrevet i forhold til ortotopisk transplantation. Primært er der tale om laparoskopisk kirurgi evt. to trins, med eller uden robot eller mini-laparotomi (Donnez et al., 2018; Oktay et al., 2017; Oktay et al., 2019). Den kirurgiske sværhedsgrad er beskrevet størst ved transplantation til ovariet. I mange studier er der insufficente data om operationsmetode. Det er uvist hvilken metode der er bedst, og der foreligger ikke en internationalt vedtaget standard (Beckmann et al., 2018; Beckmann et al., 2019).

Det anbefales af mange at overveje og eventuelt udføre fertilitetsudredning samtidig med transplantationen i form af passageundersøgelse og hysteroskopi (Beckmann et al., 2018; von Wolff et al., 2018 ).

## **PICO-spørgsmål 3: Hvad er den mest effektive måde at kryopræservere ovarievæv på?**

### **Problemstilling**

Formålet med at nedfryse ovarievæv er at ”stoppe tiden”, så vævet kan opbevares og senere genindsættes, og det er derfor vigtigt at sikre en høj overlevelse og levedygtighed af vævet når det



tøs. Nedfrysning af ovarievæv kan udføres på to måder; enten ved 'slow freezing' eller 'vitrifikation'. 'Slow freezing' er den ældste metode og inkluderer brugen af lave koncentrationer af kryoprotektanter i frysemediet og en lav nedfrysningssrate. Cellen/vævet afkøles meget langsomt - med et fald på 0,3°C per minut - indtil det når den endelige opbevaringstemperatur på -196 °C, hvorunder alle biologiske processer ophører inde i cellen. Hele processen tager 2-3 timer, hvorfor denne teknik kaldes "slow freezing". I modsætning hertil er 'vitrifikation' en hurtig frysemethode, der bruger meget høje koncentrationer af kryoprotektanter i frysemediet og afkøler celler/væv så hurtigt til -196°C, at det bliver "glaslignende" eller "forglasede". I forhold til den kliniske erfaring med disse to nedfrysningsmetoder til humant ovarievæv, er 'slow freezing' klart den mest brugte verden over, og ud af de over 100 børn født og publiceret i peer-reviewede artikler er langt de fleste født efter 'slow freezing'. Kun 5 børn er født efter 'vitrifikation'. 'Slow freezing' anbefales derfor som den foretrukne metode til kryopræserving af ovarievæv, men det vides endnu ikke med sikkerhed om 'vitrifikation' er lige så effektivt eller evt. bedre end 'slow freezing'.

### Kliniske rekommandationer

	Anbefalinger	Styrke
1	'Slow freezing' er til dato den foretrukne teknik til nedfrysning af ovarievæv.	↑↑ Stærk anbefaling for
2	Vitrifikation af ovarievæv kan ikke anbefales i Danmark pga. manglende erfaring.	↑↑ Stærk anbefaling for

### Resumé af evidens

		Kvalitet
1	'Slow freezing' af ovarievæv benyttes af langt de fleste centre og størstedelen af børn er født på baggrund af denne teknik.	+++ Moderat
2	Få centre har klinisk erfaring med brugen af 'vitrifikation' og kun 5 fødsler er publiceret på verdensplan.	++ Lav

### Gennemgang af evidens

'Slow freezing' er den metode der bruges af de fleste centre verden over til nedfrysning af ovarievæv (Rosendahl 2011, Donnez 2004, Gook 2005, Meirou 2007, Beckmann 2019). Protokollen er oprindeligt udviklet af David Baird og Roger Gosden i 1994 i en fåre-model (Gosden 1994). Typen af kryoprotektant i frysemediet varierer imellem de forskellige centre og inkluderer DMSO, ethylen glycol og propanediol, som har vist tilsvarende gode follikel-overlevelsesserater på humant ovarievæv efter kryopræserving og efterfølgende optøning (Newton 1996). 'Vitrifikation' bruges kun rutinemæssigt i få centre (Donnez 2018, Kagawa 2009), og 5 børn er publiceret efter vitrifikation og optøning af ovarievæv (Donnez 2018, Kawamura 2013, Suzuki 2015). Derimod er data på over 100 børn på verdensplan publiceret efter 'slow freezing' og i rutinemæssig praksis anbefales derfor brugen af 'slow freezing' til nedfrysning af ovarievæv (Beckmann 2019, Rodriguez-Wallberg 2016).

Hvilken metode, der er bedst, til at nedfryse ovarievæv vides endnu ikke. Men til dato er der flest studier der peger på at 'slow freezing' er ideel (Dalman 2017, Fabbri 2016, Lee 2019, Locatelli 2019, Isachenko 2009, Shi 2017), og flere kliniske data efter 'vitrifikation' af ovarievæv afventes.

I Danmark er 'slow freezing' af ovarievæv blevet brugt siden OTC blev indført klinisk i 1999, og alle danske babyer er født efter nedfrysning med denne metode. Fornyligt blev det vist, at follikeloverlevelsen i tøet ovarievæv i den danske kohorte ligger stabilt omkring 84% imellem patienterne og over tid (Kristensen 2018), hvilket er betryggende og viser, at metoden er robust og reproducerbarheden er høj. 'Vitrifikation' af ovarievæv er ikke blevet testet i Danmark, og det vides ikke om teknikken er i stand til at understøtte samme succesrater/effektivitet i forhold til 'slow freezing'.

#### PICO-spørgsmål 4: Kan GnRHa behandling under kemoterapi nedsætte den ovarielle skade?

##### Problemstilling

Co-behandling med GnRHa samtidigt med kemoterapi virker ved at blokere endogen GnRH-pulsatilitet og derved inducere en hypogonadal tilstand, men den ovariebeskyttende virkningsmekanisme er endnu ikke fuldstændigt klarlagt. Der er adskillige teorier i forhold til kemoterapi-induceret ovarieskade, nogle mere velundersøgt end andre. Formentlig er virkningen såvel direkte som indirekte. Det har været anfægtet, at behandling med en GnRHa samtidigt med kemoterapi kan nedsætte den ovarielle skade og føre til færre tilfælde af POI og flere graviditeter hos præmenopausale kvinder med kræft.

##### Kliniske rekommandationer

	Anbefaling	Styrke
1	Kvinder i fertil alder med brystkræft bør tilbydes co-behandling med en GnRHa under kemobehandling	↑↑ Stærk anbefaling for
2	Kvinder i fertil alder med lymfom bør tilbydes co-behandling med GnRHa under kemobehandling	↑ Svag/betinget anbefaling for
3	Kvinder i fertil alder med en benign lidelse, der kræver behandling med gonadotoksisk kemoterapi bør tilbydes co-behandling med GnRHa under kemobehandling	↑ Svag/betinget anbefaling for

##### Resumé af evidens

1	Co-behandling med GnRHa nedsætter risikoen for POI hos brystkræft ptt.	++++ Høj kvalitet
2	Co-behandling med GnRHa nedsætter risikoen for POI hos lymfom patienter	+++ Moderat kvalitet
3	Co-behandling med GnRHa nedsætter risikoen for POI hos patienter med en benign lidelse, der skal have kemoterapi (SLE)	+++ Moderat kvalitet

##### Gennemgang af evidens

Adskillige metaanalyser og reviews beskriver signifikant lavere POI rater hos patienter i co-behandling med GnRHa, gruppen sammenlignet med patienter der udelukkende fik kemoterapi.

##### Brystkræft.

Der eksisterer 2 store randomiserede studier på hhv. 257 og 281 kvinder med brystkræft. I begge studier fandt man en signifikant lavere incidens af POI hos de patienter, der modtog behandling med GnRHa samtidigt med kemoterapi. I POEMS-studiet indgik 257 kvinder med østrogenreceptor negativ brystkræft (Moore *et al.*, 2015) med en follow-up tid på 2 år efter sidste kemo. Primary end point var ophør af menstruation i 6 måneder op til follow-up periodens ophør. Man fandt en POI rate på 8% i GnRHa-gruppen mod 22% i kun kemoterapi-gruppen (OR 0,30). I PROMISE-GIM6 studiet indgik 281 kvinder med stadium I-III østrogenreceptor positiv og -negativ brystkræft (Del Mastro *et al.*,

2011). Primary end point var POI defineret som amenoré og FSH-værdier i post-menopausalt niveau 12 mdr efter sidste kemo. I gruppen, der modtog GnRHa fandt man en POI incidens på 8,9% mod 25,9% i gruppen, der kun fik kemo. En senere opgørelse over samme gruppe patienter men med en længere follow-up tid (7,3 år) viste et 5-årigt kumulativ incidens estimat for menstruation på 72,6% i GnRHa-gruppen og 64% i kontrolgruppen, som kun fik kemo (hazard ratio 1,28 [95% CI, 0,98-1,68];  $P = 0,07$ ; age-adjusted HR, 1,48[95% CI, 1,12-1,95];  $P = 0,006$ ) (Lambertini *et al.*, 2019). Flere metaanalyser viser, at co-behandling med en GnRHa nedsætter incidensen af POI efter behandling med kemoterapi for brystkræft (Munhoz *et al.*, 2016, Senra *et al.*, 2018; Hickmann *et al.*, 2018).

### **Lymfomer (Hodgkin og Non-Hodgkin)**

Hvad angår patienter med hæmatologiske kræftformer er der divergerende resultater. En meta-analyse af i alt 434 patienter med lymfomer viste en lavere incidens af POI hos de patienter, der blev behandlet med GnRHa samtidigt med kemo (OR = 0,32, 95% CI 0,13-0,77) samtidigt med en lavere gennemsnitlig FSH-værdi (mean difference = -11,73, 95% CI, -22,25- -1,20) og højere AMH-værdi (mean difference = 0,80, 95% CI, 0,61-0,98) efter endt behandling omend follow-up tiden ikke blev angivet (Zhang *et al.*, 2013). Men der er også studier, der viser det modsatte. Demeestere udførte et randomiseret studie på 129 kvinder med lymfom med en follow-up tid på helt op til 7 år (Demeestere *et al.*, 2016). Her påvistes ikke en beskyttende effekt af co-behandling med GnRHa hvad angik senere risiko for POI. En meta-analyse, hvori indgik 109 patienter med lymfomer, kunne heller ikke påvise en gavnlig effekt af GnRHa behandling hos patienter med lymfomer, om end forfatterne anerkender, at studierne, der indgik, var små og patienterne som udgangspunkt fik en mere gonadotoksisk behandling end f.eks. brystkræft patienter (Senra *et al.*, 2018).

### **Benigne lidelser**

Ben-Aharon *et al.* viste i deres metaanalyse, at GnRH-agonister også nedsætter risikoen for POI hos patienter med SLE, der fik cyklophosphamid (Ben-Aharon, 2010).

### **Graviditet**

Moore *et al.* påviste i POEMS studiet, at signifikant flere patienter i GnRHa-gruppen efter endt behandling blev gravide, sammenlignet med kemoterapi-gruppen sv.t. 21% vs 11% (Moore, 2015). Munhoz *et al.* fandt lignende resultater i deres metaanalyse (OR=1,85)(Munhoz, 2016) . Wong *et al.* fandt i deres studie, at 71% af de GnRH-behandlede patienter der ønskede graviditet, opnåede dette (Wong, 2013)

## **Supplerende emneområder**

### **1. Afgrænsning/definition af målgruppen. Hvem skal tilbydes**

#### **fertilitetsbevaring?**

Kemoterapi har en negativ effekt på ovarierne, både akut under behandlingen og på længere sigt. Den akutte skade skyldes, at de modne follikler destrueres, hvilket resulterer i amenoré. Den mere langvarige skade opstår som følge af en reduktion i antallet af primordial follikler, som enten kan være direkte på selve oocytten eller indirekte ved at skade granulosa cellerne, der omgiver oocytten eller de blodkar og bindevævsceller, som forsyner primordial folliklen (Morgan *et al.*, 2012). Graden af skade afhænger af type kemoterapi, der anvendes, dosis, alder og patientens ovariereserve på behandlingstidspunktet. Stråleterapi er meget skadeligt for ovarierne. Dette gælder såvel den direkte bestråling som ses ved abdominal stråleterapi, kranial bestråling samt helkropsbestråling i forbindelse med KMT (knoglemarvstransplantation). Målgruppen er således piger/kvinder med kræft, men også piger/kvinder med en alvorlig benign sygdom, der kræver behandling med kemoterapi eller anden gonadotoksisk behandling. Sidstnævnte gruppe kunne

være patienter med alvorlige anæmier, der skal behandles med KMT, patienter med alvorlige autoimmune lidelser samt patienter med neurologiske eller rheumatologiske sygdomme. En anden gruppe patienter, hos hvem man bør overveje FB er unge kvinder med genetiske tilstande såsom Turner patienter samt patienter med Fragilt X eller BPES

### Kliniske rekommandationer

	Anbefaling	Styrke
1	Kvinder, der skal i behandling med alkylende kemoterapi, abdominal stråleterapi eller KMT bør tilbydes fertilitetsbevaring	↑↑ Stærk anbefaling for
2	Piger, der skal i behandling med højdosis alkylende kemoterapi, abdominal bestråling eller KMT bør tilbydes fertilitetsbevarende behandling	✓ God praksis

### Resumé af evidens

		Kvalitet
1	Kvinder, der skal i alkylende behandling, er i risiko for POI afhængigt af alder, dosis og ovariereserve	+++ Moderat
2	Kvinder, der skal i behandling med non-alkylende kemoterapi, er i risiko for POI	++ Lav
3	Piger, der skal i alkylende behandling, er i risiko for POI	++ Lav
4	Piger og kvinder, der skal knoglemarvstransplanteres, er i risiko for POI	+++ Moderat

### Gennemgang af evidens

Af indlysende årsager foreligger der ikke randomiserede kliniske forsøg af høj kvalitet. Evidensgrad og anbefalinger er således baseret på de kohorte studier og case reports, der findes indenfor emnet. Behandling med alkylende stoffer har vist sig at være mere skadelig for ovarierne end behandling med andre typer kemoterapi (Meirow, 2000). Alkylende kemoterapi udgøres af præparater som cyklofosamid, busulfan og dacarbazin. Disse præparater indgår ofte i de kombinationsbehandlinger, som moderne kræftbehandling udgøres af. Således ser man nedsat fertilitet indenfor mange forskellige kræftdiagnoser efter endt, vellykket behandling (Anderson et al., 2018). Andre kombinationsbehandlinger har en meget lille eller ikke-eksisterende negativ indflydelse på ovariefunktionen. Dette gælder for eksempel behandling med ABVD for Hodgkins lymfom eller behandling med metotrexat eller 5-Flourouracil (Schüring et al., 2018). Stråleterapi er meget skadeligt for ovarierne. Den dosis, der skal til, for at medføre permanent sterilitet falder med alderen, således ophører ovariefunktionen hos en 10-årig ved doser op til 18 Gy, en 20-årig 16,5 Gy og en 30-årig 14 Gy (Wallace et al., 2005). Kranial bestråling forstyrrer hypothalamus-hypofyse-gonade akse; således vil doser > 50 Gy forårsage hypogonadisme hos de fleste (Gleeson og Shalat, 2005). Patienter, der skal knoglemarvstransplanteres, er i meget høj risiko for permanent ovarieskade. Dette skyldes den prækonditionerende behandling med højdosis kemoterapi med alkylende stoffer +/- helkropsbestråling. Risikoen er størst hos dem, der modtager helkropsbestråling samt kemoterapi med Busulfan (Borgmann-Staudt et al., 2012). Bestrålede uteri risikerer permanent skade såvel på endometriet som myometriet, hvilket bl.a. kan forårsage øget risiko for 2. trimester abort, præterm fødsel, for tidlig vandafgang, svækket ve-arbejde samt atoni efter fødslen. Sker bestrålingen før

puberteten er risikoen størst. Graviditet må frarådes ved doser  $> 25$  Gy hos den præ-pubertale pige samt doser  $> 45$  Gy hos en voksen kvinde (Schüring et al., 2018).

Børn, dvs. præ-pubertale piger, udgør en særlig gruppe kræftpatienter, idet deres risiko for POI ikke er så stor som voksne kvinders. Dette skyldes formentlig deres høje ovariereserve, om end andre mekanismer ikke kan udelukkes. The US Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) er et stort register studie, hvori indgik  $> 10.000$  børnecancer overlevende og deres raske søskendekontroller. Dette studie viste, at kun de piger, der fik højdosis alkylende behandling med cyklophosphamid eller Busulfan havde en nedsat fertilitet senere i livet i forhold til deres søstre, som ikke fik behandling (Chow et al., 2016).

## 2. Hvilken fertilitetsbevarende metode foretrækkes og hvorfor?

### Problemstilling

I Danmark tilbydes aktuelt flere muligheder for fertilitetsbevarende behandling til piger/kvinder, hvor ovariefunktionen er truet enten på baggrund af sygdomme eller forestående gonadotoxisk behandling. De enkelte tiltag kan kombineres indbyrdes og det endelige valg af fertilitetsbevarende metode beror på en individuel vurdering baseret på flere faktorer inkluderende tid til start af gonadotoxisk behandling, risiko for POI, alder, ovariereserve, tilstedeværelse af dissemineret sygdom, typen af cancer, tilstedeværelse af partner, vurdering af eventuelle kontraindikationer mod hormonterapi eller operation, samt eventuel stråledosis mod uterus.

Denne guideline omfatter de gængse fertilitetsbevarende tiltag, der aktuelt tilbydes på de fertilitetsbevarende enheder i Danmark.

### Kliniske rekommandationer

	Anbefaling	Styrke
1	IVF med vitrifikation af embryoner eller oocytter er førstevalg til seksuelt aktive kvinder $\geq 18$ år, hvis tiden tillader det (10-17 dage) og der ikke findes kontraindikationer for hormonbehandling	↑↑ (stærk anbefaling for)
2	Kryopræserving af ovarievæv kan tilbydes piger og kvinder $\leq 35$ år, med moderat-høj risiko for POI ( $>50\%$ ), såfremt der ikke er mistanke om dissemineret sygdom*	↑↑
3	Kryopræserving af ovarievæv kan tilbydes kvinder $>35$ år efter individuel vurdering af ovariereserve, såfremt denne skønnes at ligge højere end forventet	↑ (Svag anbefaling for/GCP)
4	Kryopræserving af ovarievæv bør ikke tilbydes ved lav ovariereserve (AMH $<5$ )	GCP
5	Transponering af ovarier bør overvejes ved forventet total stråledosis mod det lille bækken på $> 5$ GY	↑↑
6	Medicinsk ovarie beskyttelse med GnRH analoger kan tilbydes postpubertale kvinder med brystkræft	↑↑

\*Kvinder/piger med leukæmi bør informeres om at vi som udgangspunkt ikke aktuelt tilbyder autotransplantation af ovarievæv ved disse kræftformer pga øget risiko for reintroduktion af maligne celler via vævet.

### Gennemgang af evidens

#### IVF/ICSI med totalfrys af oocytter eller embryoner.

IVF med totalfrys af embryoner er til dato den mest veletablerede metode til fertilitetsbevaring i Danmark hos post-pubertale, seksuelt aktive kvinder ( $\geq 18$ år) (Oktay 2018). Metoden kan dog kun tilbydes såfremt tiden til opstart af gonadotoksisk behandling er mindst to uger og kvinden har en partner, eller er villig til at anvende donorsæd. Alternativt kan tilbydes totalfrys af oocytter, der er rapporteret at være ligeværdig med embryonfrys i fertilitetsbevarende øjemed (Rienzi 2015, Druckenmiller 2016). Ved valg mellem embryon eller oocytffrys bør indgå overvejelser om lokale forskelle i succesraten ved de to metoder, samt juridiske forhold som at embryoner er fælleseje og derfor skal kasseres hvis parret går fra hinanden.

Succesraten i form af opnået graviditet og live birth efter IVF med totalfrys er afhængig af kvindens alder og ovariereserve på behandlingstidspunktet (Doyle 2016, Law 2019, Goldman 2017). Kvinden bør ved den fertilitetsrådgivende samtale oplyses om den forventede graviditetschance ud fra alder og ovariereserve med forventet antal æg.

I de fleste tilfælde tillader tiden kun en enkelt IVF behandling. IVF kan opstartes både i follikulær og lutealfase (von Wolff 2016). Man kan overveje dobbelt stimulation, hvis tiden tillader det (ca 3-4 uger). Såfremt der ikke findes *kontraindikationer* for hormonstimulation<sup>1</sup>, betragtes IVF med totalfrys som førstevalg til kvinder med moderat til lav risiko for POI, samt til 36-40-årige (oftest for gamle til at få kryopræservede et ovarium). Kvinder med brystkræft bør behandles med antiøstrogen behandling under stimulation. Se afsnit om stimulation af patienter med brystkræft.

### **Kryopræserving af ovarievæv (OTC).**

OTC kan tilbydes kvinder med moderat til høj risiko for POI ( $>50\%$ ), samt hvor der ikke er tid til at gennemgå IVF med totalfrys (9). OTC anses som det eneste fertilitetsbevarende tilbud til piger og unge kvinder  $<18$  år. Proceduren kan, afhængig af kapaciteten på operationsgangen, planlægges fra dag til dag og kan som oftest gennemføres inden for en uge.

Succesraten ved behandlingen afhænger af kvindens alder og ovariereserve på behandlingstidspunktet (von Wolff 2018, Diaz-Garcia 2018). Da graviditetschancen efter autotransplantation synes lav hos kvinder ældre end 35 år på tidspunktet for OTC, anbefales behandlingen som udgangspunkt ikke til kvinder  $>35$  år (von Wolff 2018, Diaz-Garcia 2018). Hos kvinder  $>35$  år kan OTC overvejes, hvor IVF ikke er en mulighed, eller der ved individuel vurdering findes en ovariereserve, der overstiger den forventede alderssvarende ovariereserve bedømt ved AMH. OTC ved lav AMH ( $AMH < 5$ ) bør normalt kun udføres, hvis det er patientens eneste behandlingsmulighed. Kvinden bør ved alder  $>35$  år og lav AMH informeres om forhøjet risiko for svigtende endokrin funktion af vævet efter autotransplantation. Ved autotransplantation af ovarievæv er der potentiel risiko for reintroduktion af maligne celler via det transplanterede væv. Risikoen for ovariemetastaser bør derfor indgå i vurderingen af hvem der kan tilbydes OTC. Risikoen for ovariemetastaser ved forskellige sygdomskategorier fremgår af tabel 1 (von Wolff 2018, Dolmans 2013). Generelt fraråder man OTC hos kvinder med dissemineret sygdom, og kvinder med høj risiko for ovariemetastaser skal oplyses om, at vi endnu ikke anbefaler autotransplantation, og at brugen af det frosne væv forudsætter udviklingen af endnu eksperimentelle metoder såsom udvikling af kunstige ovarier, xenotransplantation eller in vitro modning (ivG) af primordialfollikler (von Wolff 2018).

Patienter der tilbydes OTC skal informeres om operationen og risikoen for komplikationer, der kan medføre risiko for udskydelse af kemo/stråleterapi. Der må ikke være kontraindikationer mod fuld bedøvelse eller operation.

### **Ovarietransposition**

Bør overvejes ved planlagt bestråling  $>5$  GY mod det lille bækken inkl. ovarierne (Oktay 2018, von Wolff 2018).

### **Medicinsk beskyttelse af ovarier med GnRH analog**

Bør kun tilbydes i kombination med andre fertilitetsbevarende tiltag hos udvalgte patientgrupper, eller hvis det ikke er muligt at tilbyde andre fertilitetsbevarende tiltag. Se afsnit om brug af GnRH analoger under kemobehandling.

### Øvrige overvejelser

Patienter henvist til fertilitetsbevarende rådgivning bør altid oplyses om at de forskellige tiltag ikke indebærer nogen garanti for den fremtidige fertilitet og for at opnå og gennemføre en graviditet. De bør samtidig oplyses om muligheden for ægdonation som alternativ til at bruge egne æg.

#### Stråleterapi mod uterus

Helkropsbestråling ned til 12 GY hos voksne kan medføre varig skade på uterus med nedsat chance for at opnå og gennemføre en graviditet pga. øget risiko for aborter, PPRM, placentær dysfunktion og IUGR (Wo 2009, Signorello 2010, Teh 2014). Ved direkte bestråling mod uterus >25GY hos børn og >45GY hos voksne kan graviditet ikke anbefales ((Teh et al, 2014)).

Tabel 1 Sammenligning af fertilitetsbevaringsmetoder

	IVF* <sup>4</sup> – oocytffrys	IVF - embryonffrys	Ovariefrys* <sup>3</sup>	Transponering* <sup>1</sup>	GnRHa* <sup>2</sup>
Risiko for POI	Alle	Alle	Moderat-høj	Moderat-høj	Alle
Alder	18≤41	18≤41	≤35	Alle	Postpubertal
AMH			>5	Alle	Alle
Tid	Min 2 uger	Min 2 uger	Alle	Alle	Alle <1 uge
Sexuel debut	Ja	Ja	Uden betydning	Uden betydning	Uden betydning
Partner	Uden betydning	Ja	Uden betydning	Uden betydning	Uden betydning
Dissimineret sygdom	+	+	-	+	+

\*<sup>1</sup>Bestråling ≥5GY mod det lille bækken

\*<sup>2</sup>Gælder for brystkræft, ingen gode undersøgelser for andre cancertyper

\*<sup>3</sup>Eksperimentelt hos kvinder med leukæmi

\*<sup>4</sup>Brystkræft, kun til primært opererede patienter

### 3. Hvad er den ideelle stimulationsprotokol til brystkræft patienter?

Kvinder med brystkræft udgør den største gruppe af de kvinder, der tilbydes fertilitetsbevarende behandling i Danmark. 80% af unge kvinder < 40 år vil have en østrogenreceptor følsom brystkræft. Dette stiller specielle krav til stimulationsprotokollen i forbindelse med IVF. Afhængig af tumors størrelse, udbredning og kvindens alder vil et typisk behandlingsforløb for præmenopausale kvinder med brystkræft være primær operation efterfulgt af kemoterapi ca. 4 uger efter operationen. Dette frigiver tid til at gennemføre en IVF-behandling mhp. kryopræserving af embryoner/blastocyster eller vitrifikation af oocytter eller duostimulation.

#### Kliniske rekommandationer

	Anbefaling	Styrke
1	Hormonstimulation i forbindelse med IVF er sikkert hos kvinder med brystkræft uanset østrogenreceptor status	↑↑ <b>Stærk anbefaling for</b>

2	IVF kan påbegyndes i follikulær- såvel som lutealfasen med samme udbytte	↑↑ <b>Stærk anbefaling for</b>
3	Triggering med en GnRHa nedsætter risiko for OHSS og har samme eller bedre udbytte hvad angår antal modne oocytter, fertiliseringsrate og embryoner	↑↑ <b>Stærk anbefaling for</b>
4	DuoStim kan tilbydes, hvis der er tid nok, for at øge antallet af oocytter/embryoner	<b>God praksis</b>

### Resumé af evidens

		Evidensgrad
1	Hos kvinder med Ø2-receptor positiv brystkræft er der samme recidivrate og overlevelse som i en kontrolgruppe, hvis der samtidigt med rFSH/hMG gives Tamoxifen eller Letrozol	++ Lav kvalitet
2	IVF startet i lutealfase giver samme udbytte hvad angår antal modne oocytter, fertiliseringsrate og antal embryoner som IVF startet i tidlig follikulærfase	+++ Moderat kvalitet
3	Kvinder med brystkræft bør trigges med GnRH-analog	++ Lav kvalitet

### Hormonstimulationsprotokoller til brystkræft patienter.

Påtænker man nedfrysning af oocytter/embryoner som led i fertilitetsbehandling inden kemoterapi, kan kvinden tilbydes en kort antagonist protokol, idet denne oftest kan gennemføres indenfor 2 uger. Såvel rFSH som hMG eller corifollitropin alfa kan anvendes til follikelmodning. For at sikre den laveste koncentration af østradiol under selve stimulationen bør kvinder med en østrogenreceptor positiv brystkræft starte på antiøstrogen behandling samtidigt med selve hormonstimulationen og frem til ovulationsinduktion. Såvel Tamoxifen (Meirow *et al.*, 2014) som Letrozol (Oktay *et al.*, 2006) kan anvendes, om end Letrozol i Danmark ikke er godkendt til fertilitetsbehandling og derfor skal ordineres *off label*. Co-behandling med aromatase-inhibitor (Letrozol) har vist sig at nedsætte østradiol niveauet under stimulationen samt reducere totaldosis af gonadotropiner anvendt. Tamoxifen nedsætter ikke østradiol niveauet, men virker ved at binde sig til østrogenreceptorer i forskellige væv, herunder brystet, således blokerende østrogenmolekylerne. For at forhindre præmatur ovulation gives antagonist, når de største follikler er >12-14 mm. Som ovulationsinduktion bør en GnRH-agonist foretrakkes, idet dette giver flere metafase II oocytter og embryoner sammenlignet med hCG og ligeledes nedsætter østradiol niveauet samt risikoen for OHSS (Oktay *et al.*, 2010).

### Hvornår i cyklus kan IVF startes?

I princippet kan hormonstimulation starte når som helst kvinden præsenterer sig i cyklus. Man er således ikke afhængig af at vente på, at menstruationen indtræffer, hvilket ville kunne udsætte kemoterapibehandlingen. Præsenterer kvinden sig lige før forventet menstruation eller i den tidlige follikulærfase, kan stimulationen påbegyndes dag 2-3 som ved vanlig IVF. Men man kan også starte stimulation i lutealfasen (von Wolff *et al.*, 2009). Isåfald gives antagonist samtidigt med rFSH/hMG for at inducere luteolyse. Menstruationen vil oftest indtræffe under stimulationsbehandlingen, hvilket er uden betydning, da man ikke er afhængig af et receptivt endometrium efter aspiration. Studier har vist, at IVF i lutealfasen giver samme resultater hvad angår antallet af aspirerede oocytter, andel af modne oocytter, fertiliseringsrate samt antal embryoner som konventionel start (Cakmak *et al.*, 2013)

### Duo-stimulation.

Hvis der er tid til det, kan kvinden tilbydes duo-stimulation for at øge antallet af oocytter/embryoner. Man skal påregne, at en duo-stimulation tager ca. 4 uger. Ved duo-stimulation venter man ikke på, at menstruationen indtræffer, førend man påbegynder den anden stimulation, hvilket afkorter



tidsforbruget væsentligt. Protokollen kan således tilbydes kvinder med brystkræft, hvor kemoterapibehandlingen godt kan afvente 4 uger fra stimulationsstart. Protokollen er med fordel anvendt til standard IVF-patienter med en lav ovariereserve (Alsbjerg et al., 2019), men kan også tilbydes kvinder med brystkræft (Tsampras et al., 2017). I sidstnævnte studie blev 10 patienter med kræft (6 af disse havde brystkræft) tilbudt duo-stimulation umiddelbart efter diagnostidspunktet og før kemoterapi. Samme antal oocytter blev aspireret ved hver stimulation. Første stimulation varede fra 9-14 dage; anden stimulation fra 10-17 dage. Første stimulation kan startes enten i follikulærfasen eller i lutealfasen, og anden stimulation på aspirationsdagen eller 1-4 dage efter. Et studie, hvori indgik 43 fertilitetspatienter med lav ovariereserve, viste samme andel af euploide blastocyster ved første såvel som anden stimulation efter PGT-A (Ubaldi et al., 2016).

#### Risiko for recidiv og langtidsoverlevelse

Retrospektive studier over kvinder med brystkræft, der har gennemgået IVF, har ikke kunnet på vise nogen øget risiko hverken, når man kigger på recidivrisiko eller 5-års overlevelse. I et stort prospektivt studie af 337 kvinder med stadium I-III brystkræft valgte 120 at gennemgå IVF som led i fertilitetsbevaring, mens de resterende 217 ikke modtog IVF og tjente som kontrolgruppe (Kim et al., 2016). Den gennemsnitlige follow-up tid var 5 år i IVF gruppen og 6,9 år i kontrolgruppen.

Stimulationsprotokollen inkluderede Letrozol uafhængigt af østrogenreceptor status. Recidivraten og overlevelsen i follow-up perioden var ikke statistisk signifikant forskellige de to grupper imellem. Selv blandt de kvinder, der gennemgik IVF før brystoperationen, fandt man den samme recidivrate og overlevelse, om end denne gruppe var lille (N=14).

#### 4. Hvordan stimulerer vi bedst kvinder med autotransplanteret ovarievæv?

Der foreligger meget få studier omkring stimulation af kvinder med kryopræservede ovarievæv, hvorfor der ikke kan drages evidensbaserede konklusioner omkring den bedste protokol til denne type patienter.

Kliniske rekommandationer	Styrke
Kvinder med autotransplanteret ovarievæv kan behandles i henhold til anbefalinger for poor responders	√ God praksis

På verdensplan er ca. en tredjedel af de børn, der fødes efter autotransplantation af ovarievæv undfanget vha. fertilitetsbehandling, mens ca. halvdelen undfanges spontant (Gellert *et al.*, 2018)). For de resterende er undfangelsesmetoden uoplyst. I et nyligt review baseret på 20 studier, inkluderende i alt 40 kvinder i fertilitetsbehandling efter autotransplantation af ovarievæv, fandt man en live birth rate på 10.3% (22 børn inkl en tvillingegraviditet) og en graviditetsrate på 14.4% per behandling, samt en graviditets rate på 32.2% per embryotransfer (Andersen ST *et al.*, 2019). Det mediane antal behandlinger per kvinde var 4 cykli, med et median antal follikler og oocytter på hhv 1.5 (n=0-5) og 1 (n=0-8) per cyklus. Størstedelen af kvinderne blev behandlet i modificeret naturlig cyklus udelukkende med ovulationsinduktion (47%), mens 20% fik mild ovariestimulation med lave FSH doser kombineret med Clomifen eller Letrozol. COS med kort antagonist protokol blev brugt i ca. 30% af behandlingerne, mens lang agonist protokol kun blev brugt i 2% af behandlingerne. Studiet havde ikke styrke til at sammenligne outcome af de forskellige behandlingsregimer mod hinanden.

Der er ikke konsensus om, hvor længe man bør afvente spontan graviditet før initiering af fertilitetsbehandling. I Israel påbegyndes fertilitetsbehandling så snart vævet er slået an, for at udnytte den større follikelpool, der findes umiddelbart efter transplantationen (Meirow D *et al.*, 2016), mens

man andre steder i verden inkl. Tyskland, Belgien, USA og Danmark tillader at afvente forekomst af spontan graviditet i op til et år efter autotransplantation før fertilitetsbehandling initieres, hvormed man også kan mindske andelen af kvinder der vil have behov for intervention ((Andersen ST *et al.*, 2019) Generelt synes behandlingsoutcome hos kvinder med autotransplanteret ovarievæv at kunne sammenlignes med poor responders i henhold til Bologna kriterierne, eller gruppe 3 og 4 i henhold til Poseidon klassifikationen (Ferraretti AP *et al.*, 2011; Alviggi C *et al.*, 2016; Haahr T *et al.*, 2018). Der foreligger dog endnu ingen specifikke studier af hvad der er den mest optimale behandling af kvinder med autotransplanteret væv og guideline-gruppen kan derfor ikke komme med nogen specifikke anbefalinger på området.

## 5. Hvordan minimerer vi risikoen for recidiv ved autotransplantation?

### Problemstilling

Langt størstedelen af patienter, som får kryopræservede ovarievæv i fertilitetsbevarende øjemed, har en malign sygdom. For at undgå de skadelige virkninger af kemo- og stråleterapi udtages ovariet normalt inden behandlingen påbegyndes. Dette betyder, at det ikke kan udelukkes, at maligne celler fra den originale cancer kan være tilstede og levedygtige, når det frosne ovarievæv optøs og transplanteres tilbage til den raske patient. Tilstedeværelsen af sådanne celler i det kryopræservede væv udgør derfor en potentiel risiko for et generaliseret eller lokalt recidiv, hvis ovarievævet autotransplanteres. Fertilitetsbevaring tilbydes dog normalt kun til patienter med en relativt stor chance for langvarig overlevelse, og disse patienter vil typisk have en lavstadiet cancer med begrænset sygdom og en minimal risiko for disseminering og ovariemetastaser. En undtagelse er dog leukæmi, som er en sygdom i blodet og derfor må antages at være til stede i alt væv.

For at forbedre sikkerheden af proceduren er det derfor vigtigt at tage hensyn til risikoen for ovariemetastaser indenfor de forskellige cancer-typer samt mulighederne for at påvise tilstedeværelse af maligne celler i det kryopræservede ovarievæv inden transplantation ved brug af histologi, immunohistokemiske farvninger, molekyllære analyser og dyreforsøg (xenotransplantation af kryopræservede humant ovarievæv til immundeficiente mus i 5 måneder).

### Kliniske rekommandationer

1	Kvinder med en tidligere brystkræft diagnose (stadie I-III) kan tilbydes autotransplantation af kryopræservede ovarievæv med minimal risiko for recidiv grundet vævet.	↑↑ Stærk anbefaling for
2	Kvinder tidligere diagnosticeret med sarkomer og Hodgkin's lymfom kan tilbydes autotransplantation af kryopræservede ovarievæv med minimal risiko for recidiv grundet vævet.	↑ Svag/betinget anbefaling for
3	Kvinder tidligere diagnosticeret med Non-Hodgkin's lymfom, avanceret brystkræft og mave-tarm-kræft kan tilbydes autotransplantation af kryopræservede ovarievæv med et vist forbehold for en moderat risiko for recidiv grundet vævet.	↑ Svag/betinget anbefaling for
4	Det kan eventuelt overvejes at tilbyde kvinder med en tidligere leukæmi diagnose autotransplantation af kryopræservede ovarievæv, hvis de var i komplet remission da vævet blev udtaget, og eksperimentelle studier viser minimal risiko for recidiv.	↓ Svag/betinget anbefaling imod
5	Det kan ikke anbefales at autotransplantere kryopræservede ovarievæv fra kvinder med en tidligere ovariecancer.	↑ Svag/betinget anbefaling for
6	Det anbefales at udføre histologiske undersøgelser, immunohistokemiske farvninger, molekyllærbiologiske analyser	↑

	og/eller dyreforsøg af kryopræservede ovarievæv forinden autotransplantation ved diagnoser, hvor risikoen for recidiv anses for at være høj; heriblandt leukæmi, neuroblastoma, Burkitt's lymfom og ovarietumorer.	<b>Svag/betinget anbefaling for</b>
--	--	-------------------------------------

## Resumé af evidens

		<b>Kvalitet</b>
1	Kvinder med lavstadiet brystkræft har en lav risiko for overførsel af maligne celler fra kryopræservede væv ved autotransplantation	+++ Moderat
2	Kvinder med sarkomer og Hodgkin's lymfom har en lav risiko for overførsel af maligne celler fra kryopræservede væv ved autotransplantation	++ Lav
3	Kvinder med Non-Hodgkin's lymfom, avanceret brystkræft eller mave-tarm-kræft har en moderat risiko for overførsel af maligne celler fra kryopræservede væv ved autotransplantation	++ Lav
4	Kvinder med leukæmi har en høj risiko for overførsel af maligne celler fra kryopræservede væv ved autotransplantation	+++ Moderat

## Gennemgang af evidens

Evidensgrad og anbefalinger for dette område er udelukkende baseret på kohorte studier og case reports. Overordnet set, har en række af eksperimentelle studier vist at blodbårne kræftformer og cancere i ovariet udgør de største risici for overførsel og re-introduktion af malignitet fra det kryopræservede væv ved autotransplantation (Dolmans 2018). Klinisk data har dog vist, at ud af 230 patienter med en malign sygdom fik 9 patienter et recidiv efter autotransplantation af kryopræservede ovarievæv, hvoraf det i 8 af tilfældene kunne udelukkes at recidivet var direkte relateret til det transplanterede ovarievæv (Gellert 2018). Samlet set tyder det på, at risikoen for recidiv i langt de fleste patientgrupper er lav og formentlig afhængig af stadiet af sygdommen på tidspunktet for kryopræserving. Risikoen for overførsel af maligne celler ved autotransplantation og herved recidiv anses for værende *lav* for brystkræft (stadie I-III), Hodgkin's lymfom, osteosarkom og non-genital rhabdomyosarkom, *moderat* for brystkræft (stadie IV), mave-tarm-kræft, endometrial carcinoma, cervical adenocarcinoma, non-Hodgkin's lymfom og Ewing's sarkom, og *høj* for leukæmi, neuroblastoma, Burkitt's lymfom og ovarietumorer (Dolmans 2018, Kyono 2010). I de grupper af patienter med en høj risiko for overførsel af maligne celler bør en vis andel af det kryopræservede væv testes med histologi, molekylære markører og i langvarige dyreforsøg før eventuel transplantation kan overvejes. I de følgende afsnit har vi listet risici og evidens indenfor udvalgte diagnose-grupper.

### Brystkræft

Forekomsten af ovariemetastase hos brystkræftpatienter kan variere fra 13,2% til 37,8%, men observeres hyppigere i tilfælde af avanceret brystkræft (Dolmans 2013, Sanchez-Serrano 2009). Sanchez-Serrano et al., 2009 og Rosendahl et al., 2011 analyserede frosset-tøet ovariecortex biopsier fra henholdsvis 63 og 51 brystkræftpatienter. Ingen af studierne var i stand til at påvise tilstedeværelsen af maligne celler i det kryopræservede ovarievæv ved histologiske og immunohistokemiske analyser (Rosendahl 2011, Luyckx 2013). Autotransplantation af frosset-tøet ovarievæv ser ud til at være sikker hos patienter med tidlig stadium brystkræft, hvilket bekræftes af klinisk data hvor der ikke er nogen forekomst af recidiv grundet transplanteret væv i disse patienter (Gellert 2018).

Ved avanceret brystkræft kan risikoen for ovariemetastaser dog ikke udelukkes. Luyckx et al., 2013 analyserede kryopræservede ovarievæv fra 13 patienter med avanceret brystkræft. Histologiske og immunohistokemiske analyser viste ingen tegn på maligne celler i vævet og ingen forsøgsmus udviklede tumorer efter 5 måneders transplantation, men sensitive qPCR analyser påviste at mammoglobin 2 (MGB-2) genet var udtrykt i 4 af de frosset-tøet ovarievæv og 1 af de xenotransplanterede ovarievæv (Luyckx 2013).

### *Sarkom*

Ovariemetastaser er rapporteret i visse typer sarkomer, såsom Ewing's sarkom og osteosarkom (Meirow 1998). Adskillige studier har analyseret kryopræservede ovarievæv fra patienter med forskellige typer af sarkomer, og blandt 34 patienter viste immunohistokemiske farvninger ingen tegn på malignitet i vævet, og qPCR på 33 patienter detekterede kun Ewing's sarkom FLI1-fusionstranskriptet i en patients væv (Meirow 1998, Kim 2001, Seshadri 2006). Derudover, er ovarievæv fra 16 sarkom patienter blevet xenotransplanteret til immunodeficiente mus i 20 uger uden tegn på recidiv/malignitet/tumorer (Seshadri 2006). Samlet set betragtes risikoen ved autotransplantation af kryopræservede ovarievæv fra sarkom patienter som lav, dog med visse forbehold overfor Ewing's sarkom, hvor risikoen anses for moderat (Dolmans 2018, Kyono 2010).

### *Lymfom*

Retrospektive undersøgelser har vist at ovariemetastaser forekommer i 13,3% af patienter/obduktioner med lymfomer (Dolmans 2013). Ovarierne var påvirket af Hodgkin's lymfom i 4,3% af tilfældene, men adskillige eksperimentelle studier har undersøgt 82 Hodgkin's lymfom patienters kryopræservede ovarievæv histologisk, og kun i et tilfælde var der mistanke om maligne celler i vævet fra en patient med stadie III Hodgkin's lymfom (Schüring 2018, Meirow 2008, Dolmans 2013, Dolmans 2016). Derudover er ovarievæv fra 20 Hodgkin's lymfom patienter xenotransplanteret til immunodeficiente mus uden tegn på malignitet/tumor. Klinisk data viser ingen recidiv ved autotransplantation i Hodgkin's lymfom patienter, selv med stadie IV patienter (Gellert 2018, Abir 2010), og det konkluderes at den samlede risiko for overførsel af maligne celler er lav (Dolmans 2013, Kyono 2010).

Med hensyn til Non-Hodgkin's lymfom har histologiske undersøgelser ikke vist tegn på malignitet eller recidiv når ovarievæv fra hos Non-Hodgkin's lymfom patienter blev xenotransplanteret til immunodeficiente forsøgsmus (Meirow 2008, Greve 2013). Non-Hodgkin's lymfom celler er dog blevet detekteret ved histologisk vurdering og ved anti-CD20 immunohistokemisk farvning i medulla på en patient og i cortex på en anden patient (Dolmans 2018), og den samlede risiko vurderes derfor som moderat.

### *Mave-tarm-cancer*

Tumorer fra mave-tarm-kanalen repræsenterer størstedelen af ovariemetastaser i retrospektive analyser af obduktioner (Kyono 2010), og risikoen for overførsel af maligne celler betragtes derfor som moderat ved transplantation af ovarievæv fra en patient med en mave-tarm-cancer. Hver patient skal dog ses individuelt med hensyn til tumorbiologi, type og stadie, præ-transplantation histologi, immunohistokemi og om muligt xenotransplantation-studier.

### *Leukæmi*

Da maligne leukæmi-celler findes i blodbanen anses risikoen for ovariemetastaser for høj. Meirow et al., 2008, fandt ingen tegn på infiltration af leukæmi celler ved histologisk evaluering af ovarievæv fra 9 leukæmi patienter (Chronic Myeloid Leukaemia (CML)=3; Acute Myeloid Leukaemia (AML)=5, og Myelodysplastic syndrome (MDS)=1) (20). Dolmans et al., 2010, vurderede tilstedeværelsen af leukæmi celler i ovarievæv frosset under det aktive fase af sygdommen. De histologiske analyser var negative i alle patienterne, men i 2 ud af 6 CML-patienter og 7 ud af 10 ALL-patienter påviste de maligne celler ved hjælp af qPCR analyser. Dertil blev vævet testet på immunodeficiente mus i 6 måneder, og der var ingen tegn på recidiv i CML-patienter, men 5 ud af 12 mus transplanteret med ovarievæv fra ALL-

patienter udviklede leukæmi. I lignende studier af Rosendahl et al., 2010, og Greve et al., 2012 blev ovarievæv fra leukæmi patienter i komplet remission evalueret. Selvom qPCR påviste maligne celler i kryopræservede ovarievæv fra 2 ud af 4 patienter med kendte molekulære markører, udviklede forsøgsmusene ikke leukæmi ved efterfølgende transplantation i 5 måneder. På verdensplan er 5 leukæmi patienter blevet autotransplanteret uden recidiv og 3 kvinder har født babyer (Shapira 2018). Leukæmi-patienter anses dog for at være i højrisikogruppen for overførsel af maligne celler, og det anbefales at patienten var i komplet remission ved kryopræserving af vævet, at flere stykker væv testes med både histologi, immunohistokemi, gen-ekspressions analyser og dyreforsøg før end at autotransplantation kan overvejes.

### *Ovariecancer og borderline ovarie-tumor*

Kvinder med cancer i ovariet er specielt dårligt stillet, da de ikke kun har en høj risiko for ovariemetastaser med også risikoen for udvikling af primær cancer. Lotz et al., 2011 analyserede frosset-tøet ovarievæv fra 10 patienter med ovariecancer og der var ingen tegn på malignitet ved de histologiske og immunohistokemiske analyser (Lotz 2011). Der er publiceret cases om 4 ovariecancer patienter som har fået autotransplanteret kryopræservede ovarievæv, og 3 af patienterne blev gravide og fik børn, hvorimod 1 patient ikke fik genetableret ovariefunktion (Stern 2014, Dittrich 2015, Kristensen 2017). En af patienterne med en granulocelle-tumor fik recidiv efter autotransplantation, som måtte fjernes efter hun havde født tvillinger (Stern 2014). Et enkelt studie viste at i 1 ud af 11 borderline ovarie tumor (BOT) patienter blev der påvist BOT celler i vævet og i graftet der var transplanteret til en forsøgsmus (Masciangelo 2018). Samlet set anses der at være en høj risiko for at disse cancere i ovariet forårsager recidiv ved autotransplantation. Samlet set kan det dog ikke anbefales at autotransplantere vævet til patienter med cancer i ovariet.

### *Fremtidige alternativer*

I de patienter hvor det er for risikabelt at autotransplantere det kryopræservede ovarievæv er der håb for at der i fremtiden byder sig alternativer, hvor metoder som in-vitro modning af præantrale follikler og et kunstigt ovarie med isolerede follikler uden maligne celler kan transplanteres (Dolmans 2019, McLaughlin 2018). Det skal dog gøres klart for patienten, at disse alternativer til autotransplantation endnu ikke er mulige.

*Tabel 21 risiko for ovarie metastaser*

Low risk	Medium risk	High risk
Breast cancer stage I–II and infiltrating ductal subtype	Breast cancer stage IV and infiltrating lobular subtype	Leukaemia
Squamous cell carcinoma of the cervix	Colon cancer	Neuroblastoma
Hodgkin's lymphoma	Adeno carcinoma of the cervix	Burkitt lymphoma
Osteogenic carcinoma	Non-Hodgkin's lymphoma	Ovarian carcinoma
Wilms tumour	Ewing sarcoma	
Non-genital rhabdomyosarcoma		

## **Konklusion**

Baseret på den eksisterende litteratur bør fertilitetsbevaring overvejes og tilbydes til piger/kvinder, som skal i gonadotoksisk behandling for en malign eller alvorlig benign lidelse. Hvilken metode, der vælges, afhænger af patientens alder, protokol, ovariereserve og sygdomsstatus. Co-behandling med en GnRHa under kemoterapi synes at have en beskyttende effekt på ovarierne, især hos brystkræft patienter. Det er sikkert at tilbyde IVF til kvinder med brystkræft. Ved autotransplantation af kryopræservede ovarievæv skal risikoen for re-introduktion af maligne celler overvejes.

## **Referencer:**

- Abir R, Orvieto R, Raanani H, Feldberg D, Nitke S, Fisch B *et al.* Parameters affecting successful transplantation of frozen-thawed human fetal ovaries into immunodeficient mice. *Fertil Steril* 2003;80(2):421-8.
- Abir R, Feinmesser M, Yaniv I, Fisch B, Cohen IJ, Ben-Haroush A *et al.* Occasional involvement in the ovary in Ewing sarcoma. *Hum Reprod* 2010;25:1708-12.
- Alsbjerg B, Haarh T, Elbæk HO, Laursen R, Povlsen B, Humaidan P. Dual stimulation using corifollitropin alfa in 54 Bologna Criteria poor ovarian responders – a case series. *Reprod Biomed Online* 2019;38:677-82.
- Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC *et al.* A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* 2016;105(6):1452-3.
- Andersen ST, Pors SE, Poulsen LC, Colmorn LB, Macklon KT, Ernst E *et al.* Ovarian stimulation and assisted reproductive technology outcomes in women transplanted with cryopreserved Ovarian tissue: a systematic review. *Fertil Steril* 2019;112(5):908-21.
- Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW *et al.* The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Hum Reprod* 2018;33:1281-90.
- Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. *Endocrinology* 1999;40(1):462-71.
- Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J *et al.* Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2018;36(2):188-96.
- Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Büst DM, Fehm T, Frambach T *et al.* Concept paper on the technique of cryopreservation, removal and transplantation of ovarian tissue for fertility preservation. *Geburtshilfe* 2019;79(1):53-62.
- Ben-Aharon I, Gafer-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.
- Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril* 2011;95:803.e3-6
- Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR *et al.* Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:271-6.
- Bystrova O, Lapina E, Kalugina A, Lisyanskaya A, Tapilskaya N, Manikhas G. Heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a case series. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(12):1043-49.

Cakmak, H, Katz A, Marcelle RN, Cedars MD, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2013;100:1673-80.

Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA *et al.* Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2016;17:567-76.

Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Pellicer A, Remohi J. Elective and onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33(12):1-10.

Dalman A, Deheshkar Gooneh Farahani NS, Totonchi M, Pirjani R, Ebrahimi B, Rezazadeh Valojerdi M. Slow freezing versus vitrification technique for human ovarian tissue cryopreservation: An evaluation of histological changes, WNT signaling pathway and apoptotic genes expression. *Cryobiology* 2017;79:29-36.

Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S *et al.* Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:269-76.

Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update* 2009;15(6):649-65.

Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P *et al.* No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and fertility in Lymphoma Survivors treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2568-74.

Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I *et al.* Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018;109:478-85.

Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril* 2015;103:462-8.

Dittrich R, Kliesch S, Schüring A, Balcerek M, Baston-Büst DM, Beck R *et al.* Fertility Preservation for Patients with malignant Disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry no. 015/082, November 2017) – Recommendations and Statements for Girls and Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78(6): 567-84.

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.

Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J *et al.* A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist reprod Genet* 2013;30:305-4.

Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013;99(6):1514-22.

- Dolmans MM, Iwahara Y, Donnez J, Soares M, Vaerman JL, Amorim CA *et al.* Evaluation of minimal disseminated disease in cryopreserved ovarian tissue from bone and soft tissue sarcoma patients. *Hum Reprod* 2016;31:2292-302.
- Dolmans MM, Masciangelo R. Risk of transplanting malignant cells in cryopreserved ovarian tissue. *Minerva Ginecol* 2018;70(4):436-43.
- Dolmans MM, Amorim CA. Construction and use of artificial ovaries. *Reproduction* 2019;May 1 [ePub ahead of print].
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J *et al.* Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364(9443):1405-10.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377(17):1657-65.
- Donnez J, Manavella DD, Dolmans MM. Techniques for ovarian tissue transplantation and results. *Minerva Gynecol* 2018;70(4):424-31.
- Donfack NJ, Alves KA, Araújo VR, Cordova A, Figueiredo JR, Smitz J *et al.* Expectations and limitations of ovarian tissue transplantation. *Zygote* 2017;25(4):391-403.
- Doyle J, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril* 2016;105:459-66.
- Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, Fino ME, Bazzocchi A, Noyes N. Successful oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged cancer Survivors. *Obstet Gynecol* 2016;127:474-80.
- Fabrizi R, Vicenti R, Macciocca M, Martino NA, Dell'Aquila ME, Pasquinelli G *et al.* Morphological ultrastructural and functional imaging of frozen/thawed and vitrified/warmed human ovarian tissue retrieved from oncological patients. *Hum Reprod* 2016;31(8):1838-49.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-24.
- Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update of worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(4):561-70.
- Gleeson H, Shalat SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocrin Rel Cancer* 2005;24:589-602.
- Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munne S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counselling tool for physicians and patients. *Hum Reprod* 2017;32(4):853-9.



Gook D, Edgar D, Borg J, Archer J, McBain J. Diagnostic assessment of the developmental potential of human cryopreserved ovarian tissue from multiple patients using xenografting. *Hum Reprod* 2005;20:72-78.

Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196° C. *Hum Reprod* 1994;9:597-603.

Greve T, Schmidt KT, Kristensen SG, Ernst E, Andersen CY. Evaluation of the ovarian reserve in women transplanted with frozen and thawed ovarian cortical tissue. *Fertil Steril* 2012a;97(6):1394-8.

Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT, Andersen MK, Sørensen SD, Rosendahl M *et al.* Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukaemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells. *Blood* 2012b;120(22):4311-6.

Greve T, Wielenga VT, Grauslund M, Sørensen N, Christiansen DB, Rosendahl M *et al.* Ovarian tissue cryopreserved for fertility preservation from patients with Ewing or other sarcomas appear to have no tumour cell contamination. *Eur J cancer* 2013;49:1932-8.

Haarh T, Esteves SC, Humaidan P. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):20

Hickmann LC, Llarena NC, Valentine LN, Liu X, Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:571-81.

Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, van der Westerlaken LAJ, Klijn NF, Pilgram GSK *et al.* Ovarian tissue cryopreservation: low usage rates and high live birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019 [pub ahead of print].

Isachenko V, Isachenko E, Weiss JM, Todorov P, Kreienberg R. Cryobanking of human ovarian tissue for anti-cancer treatment: comparison of vitrification and conventional freezing. *Cryo Letters* 2009;30(6):449-54.

Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E *et al.* Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015;30:2838-45.

Kagawa N, Silber S, Kuwayama M. Successful vitrification of bovine and human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):568-77.

Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S *et al.* Hippo signalling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci* 2013;110:17474-79.

Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women with Breast Cancer. *JCEM* 2016;101:1364-71.

- Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ, Lieberman B *et al.* Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum reprod* 2001;16:2056-60.
- Kim SS. Revisiting the role of heterotopic ovarian transplantation: futility of fertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28(2):141-5.
- Kristensen SG, Giorgione V, Humaidan P, Alsbjerg B, Bjørn AB, Ernst E *et al.* Fertility preservation and refreezing of transplanted ovarian tissue – a potential new way of managing patients with low risk of malignant cell recurrence. *Fertil Steril* 2017;107:1206-13
- Kristensen SG, Liu Q, Mamsen LS, Greve T, Pors SE, Bjørn AB *et al.* A simple method to quantify follicle survival in cryopreserved human ovarian tissue. *Hum Reprod* 2018;33:2276-84.
- Kyono K, Doshida M, Toya M, Sato Y, Akahira J, Sasano H. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. *Fertil Steril* 2010;93:2429-30.
- Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S *et al.* Ovarian suppression with Triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival. *JAMA* 2015;314:2632-40.
- Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, Peccatori FA, Anserini P, Valenzano MM *et al.* Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *Eur J Cancer* 2017;71:25-33.
- Law YJ, Zhang N, Venetis CA, Chambers GM, Harris K. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod* 2019;34(9):1778-87.
- Lee S, Ryu KJ, Kim B, Kang D, Kim YY, Kim T. Comparison between slow freezing and vitrification for human ovarian tissue cryopreservation and xenotransplantation. *Int J Mol Sci* 2019;20:13
- Locatelli Y, Calais L, Duffard N, Lardic L, Monniaux D, Piver P *et al.* In vitro survival of follicles in prepubertal ewe ovarian cortex cryopreserved by slow freezing or non-equilibrium vitrification. *J Assist Reprod Genet* 2019;36(9):1823-35
- Lotz L, Montag M, van der Ven H, von Wolff M, Mueller A, Hoffmann I *et al.* Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumours into SCID mice – no evidence of malignant cell contamination. *Fertil Steril* 2011;95:2612-4.e1.
- Luyckx V, Durant JF, Camboni A, Gilliaux S, Amorim CA, van Langendonck A *et al.* Is transplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with advanced-stage breast cancer safe? A pilot study. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1289-99.
- Masciangelo R, Bosisio C, Donnez J, Amorim CA, Dolmans MM. Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. *Hum reprod* 2018;33(2):212-19.

McLaughlin M, Albertini D, Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. *Mol Hum Reprod* 2018;24(3):135-42.

Meirow D, Ben Yahuda D, Prus D, Poliack A, Schenker JG, Rachmilewitz EA *et al.* Ovarian tissue banking in patients with Hodgkin's disease: is it safe? *Fertil Steril* 1998;69:996-8.

Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrin* 2000;169:123-31.

Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z *et al.* Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue : endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril* 2007;87:418.e7-15.

Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H *et al.* Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum reprod* 2008;23:1007-13.

Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y *et al.* Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014;102:488-95.

Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S *et al.* Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril* 2016;106(2):467-74.

Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D *et al.* Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-32.

Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update* 2012;18:525-35.

Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA *et al.* Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:65-73.

Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996;11:1487-91.

Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T *et al.* Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;363(9412):837-40.

Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A *et al.* Letrozole Reduces estrogen and Gonadotropin Exposure in Women with Breast Cancer Undergoing Ovarian Stimulation before Chemotherapy. *JCEM* 2006;91:3885-90.

Oktaý K, Türkçüođlu I, Rodríguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010;20:783-88.

Oktaý K, Taylan E, Sugishita Y, Goldberg GM. Robot-assisted laparoscopic transplantation of frozen-thawed ovarian tissue. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(6):897-98.

Oktaý K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS *et al.* Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994-2001.

Oktaý K, Taylan E, Kawahara T, Cillo GM. Robot-assisted orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation techniques: surgical advances since our first success in 2000. *Fertil Steril* 2019;111(3):604-6.

Pacheco F, Oktaý K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: A meta-analysis. *Reprod Sci* 2017;24(8):1111-20.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101:1237-43.

Rienzi L, Ubaldi FM. Oocyte versus embryo cryopreservation for fertility preservation in cancer patients: guaranteeing a woman's autonomy. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(8): 1195-6.

Rodríguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML *et al.* Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries – compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1015-26.

Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiær 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.

Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Rasmussen PE, Loft A, Byskov AG *et al.* Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online* 2011;22:162-71.

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.

Rosendahl M, Greve T, Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(1): 11-24.

Sanchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod* 2009;24:2238-43.

Schmidt KT, Nyboe Andersen A, Greve T, Ernst E, Loft A, Yding Andersen C. Fertility in cancer patients after cryopreservation of one ovary. *Reprod Biomed Online* 2013;26(3):272-9.

Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:77-86.

Seshadri T, Gook D, Lade S, Spencer A, Grigg A, Tiedemann K *et al.* Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br J Cancer* 2006;94:1007-10.

Shapira M, Ra'anani H, Barshack I, Amariglio N, Derech-Haim S, Marciano MN *et al.* First delivery in a leukaemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukaemia cells contamination. *Fertil Steril* 2018;109(1):48-53.

Shi Q, Xie Y, Wang Y. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:8538.

Shüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M *et al.* Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:241-55.

Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE *et al.* Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;376(9741):624-30.

Silber SJ, DeRosa M, Goldsmith S, Fan Y, Castleman L, Melnick J. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(12):2205-13.

Specchia C, Baggiani A, Immediata V, Ronchetti C, Cesana A, Smeraldi A *et al.* Oocyte cryopreservation in oncological patients: Eighteen years experience of a tertiary care referral center. *Front Endocrinol* 2019;10:600.

Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G *et al.* First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod* 2013;28(11):2996-9.

Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G *et al.* Delivery of twins following heterotopic grafting of frozen-thawed ovarian tissue. *Hum reprod* 2014;29(8):1828.

Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S *et al.* Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608-15.

The WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014;2014:482968.

Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Human Fertility* 2017;20:248-53.

Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C *et al.* Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* 2016;105:1488-95.

Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J. 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* 2016;31(9):2031-41.

Von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM *et al.* Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009;92:1360-65.

Von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germayer A, Ferti PSG. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;199:146-9.

Von Wolff M, Germayer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):257-67.

Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting the age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:738-44.

Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;73(5):1304-12.

Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol* 2013;24:133-38.

Zhang Y, Xiao Z, Wang Y, Luo S, Li X, Li S. Gonadotropin-releasing hormone for preservation of ovarian function during chemotherapy in lymphoma patients of reproductive age: a summary based on 434 patients. *PLoS One* 2013;8:e80444