**Titel**

**Fertilitetsbevaring**

**Forfattere:**

Lotte Colmorn

Anne-Mette Bay Bjørn

Stine Gry Kristensen

Rikke Lindgaard Hedeland

Vinnie Hornshøj Greve

**[Korrespondance:](http://www.dsog.dk/Documents%20and%20Settings/Bruger/Lokale%20indstillinger/Lokale%20indstillinger/Application%20Data/Microsoft/Skabeloner/hindsgavl_skabelon.dot%22%20%5Cl%20%22_Toc132447082)**

Kirsten Tryde Macklon, kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk

 [Status](http://www.dsog.dk/Documents%20and%20Settings/Bruger/Lokale%20indstillinger/Lokale%20indstillinger/Application%20Data/Microsoft/Skabeloner/hindsgavl_skabelon.dot%22%20%5Cl%20%22_Toc132447082)

Første udkast: dec. 19

Diskuteret på DFS dato: Korrigeret udkast dato: Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

 **Indholdsfortegnelse:**

Indledning side 1 Forkortelser side 2

Litteratursøgningsmetode side 3

Resumé af kliniske rekommandationer side 3

PICO spørgsmål 1: side 4

*Hvilken fertilitetsbevarende metode er mest effektiv?*

PICO spørgsmål 2: side 6

*Hvilket er det mest effektive sted at lægge ovarievæv tilbage?*

PICO spørgsmål 3: side 8

*Hvad er den mest effektive måde at kryopræservere ovarievæv på?*

PICO spørgsmål 4: side 9

*Kan GnRHa behandling under kemo nedsætte den ovarielle skade?*

Supplerende emneområder:

1. *Afgrænsning/definition af målgruppen* side 11
2. *Hvilken fertilitetsbevarende metode foretrækkes og hvorfor?* side 12
3. *Stimulationsprotokoller til brystkræft patienter* side 15
4. *Stimulationsprotokoller til kvinder med autotransplanteret ovarievæv* side 16
5. *Hvordan minimerer vi risikoen for recidiv ved autotransplantation?* 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-overlevere klager over en eller flere alvorlige

følgevirkninger til deres kræftbehandling. Infertilitet er en alvorlig følgevirkning 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 alkylerende 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 (kryopræservering af ovarievæv)

OV  Oocyt vitrification

GnRHa Gonadotropin Releasing Hormone antagonist

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 kryopræservering/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 alkylerende kemoterapi, abdominal stråleterapi eller KMT bør tilbydes fertilitetsbevaring | ↑↑Stærk anbefaling for |
| 10 | Piger, der skal i behandling med højdosis alkylerende 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 | Kryopræservering 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 disseminieret sygdom\* | ↑↑Stærk anbefaling for |
| 13 | Kryopræservering 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 | Kryopræservering 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret ovarievæv forinden autotransplantation ved diagnoser, hvor risikoen for recidiv anses for at være høj; heriblandt leukæmi, neuroblastoma, Burkittʼs 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 kryopræserveret ovarievæv genetableres ikke kun graviditetschancerne, men også ovariernes 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 rekommendationer**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 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 rekommendationer 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 kryopræservering 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 kryopræservering 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 kryopræserverede 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 opgivet, 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 kryopræservering, 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 angiogenesen, og aspirin til nedsættelse af iskæmi (Deemestere 2009, Donfack 2017). Operativt kan Alloderm kollagen matrix med vaskulær permabilitetsfaktor VEGF muligvis forbedre angiogenesen (Deemestere 2009, Donfack 2017). Rutinemæssigt brug af disse faktorer ved ovarietransplantation er ikke beskrevet i litteraturen.

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

**Resumé af kliniske rekommandationer**

**Resumé af evidens**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| 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 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| 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 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). 95% af patienterne opnår genetablering af den endokrine ovariefunktion og hermed hormonproduktion efter autotransplantation (Gellert, Donnez 2017, Donnez 2018). Varigheden af vævets funktion er gennemsnitlig 4-5 år men kan vare op til 10 år (Donnez 2017, Jensen AK 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 2017, Beckmann 2018). Der findes ikke evidens der kan fastslå hvilken ortotopisk lokalisation der er den mest optimale i forhold til fertilitet(von Wollf 2018, Beckmann 2018). Nogle grupper argumenterer for en mulig forbedret vaskulariseng i peritoneallommer frem for atrofiske ovarier (Beckmann 2018), i mens andre argumenterer for ovariet som den foretrukne lokalisation i forhold til fertilitetschance på baggrund af et optimalt miljø for follikelmodning og større sandsynlighed for spontan ovulation. (Gellert 2018). I Gellerts studie var halvdelen af de fødte børn spontant konciperede.

Heterotopisk transplantation

Der er begrænset data for heterotopisk transplantation (Pacheco 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 2018). Østrogen produktionen er beskrevet lavest ved subkutan transplantation (Bystrova 2019). Hvor længe hormonproduktionen er sufficient i det transplanterede væv er ikke sikkert belyst, da der mangler langtidsopfølgning specielt for heterotopisk transplanteret væv (Kim 2014).

Xenotransplantation af humant ovarievæv til immunsvækkede mus viser bedre vævsoverlevelse og follikulær udvikling ved ortotopisk transplantation i forhold til heterotopisk (Abir 2003). Litteraturen understøtter at der findes nedsat follikelvækst ved hetorotopisk transplantation (Oktay 2004, Deemestere 2009, Bystrova 2019), og fertilitetsraten findes højere ved antrale follikler udtaget fra ortotopisk væv sammenlignet med heterotopisk væv (43% vs. 25%) (Greve 2012a). Formentlig er en vigtig årsag et suboptimalt miljø (temperatur, tryk, cytokiner, angiogenetiske faktorer og hormonelt) (Kim 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 2018, Oktay 2017, Oktay 2019). Den kirurgiske sværhedsgrad er beskrevet størst ved transplantation til ovariet. I mange studier er der insufficiente data om operationsmetode. Det er uvist hvilken metode der er bedst, og der foreligger ikke en internationalt vedtaget standard (Beckmann 2018, Beckmann 2019).

Det anbefales af mange at overveje og eventuelt udføre fertilitetsudredning samtidig med transplantationen i form af passageundersøgelse og hysteroskopi (Beckmann 2018, von Wollf 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 nedfrysningsrate. Cellen/vævet afkøles meget langsomt - med et fald på 0,3ºC per minut - indtil det når den endelige opbevaringstemperatur på -196 ºC, hvorunder alle biologiske processer ophører inde i cellen. Hele processen tager 2-3 timer, hvorfor denne teknik kaldes "slow freezing". I modsætning hertil er ’vitrfikation’ en hurtig frysemetode, 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 kyopræservering af ovarievæv, men det vides endnu ikke med sikkerhed om ’vitrifikation’ er lige så effektivt eller evt. bedre end ’slow freezing’.

**Kliniske rekommendationer**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **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, Meirow 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-overlevelsesrater på humant ovarievæv efter kryopræservering 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 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 rekommendationer**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 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 kummulativ 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, kraniel 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 rekommendationer**

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

**Resumé af evidens .**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Kvalitet** |
| 1 | Kvinder, der skal i alkylerende behandling, er i risiko for POI afhængigt af alder, dosis og ovariereserve | +++Moderat |
| 2 | Kvinder, der skal i behandling med non-alkylerende kemoterapi, er i risiko for POI | ++Lav |
| 3 | Piger, der skal i alkylerende 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 alkylerende stoffer har vist sig at være mere skadelig for ovarierne end behandling med andre typer kemoterapi (Meirow, 2000). Alkylerende kemoterapi udgøres af præparater som cyklofosfamid, 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 el al., 2005). Kraniel bestråling forstyrrer hypothalamus-hypofyse-gonade aksen; 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 alkylerende 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 overlevere og deres raske søskendekontroller. Dette studie viste, at kun de piger, der fik højdosis alkylerende 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).

1. **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 rekommendationer**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Anbefaling | Styrke |
| 1 | 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) |
| 2 | Kryopræservering af ovarievæv kan tilbydes piger og kvinder < 35år, med moderat-høj risiko for POI (>50%), såfremt der ikke er mistanke om disseminieret sygdom\* | ↑ ↑ |
| 3 | Kryopræservering 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 | Kryopræservering 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 (>18år) (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 oocytfrys 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[[1]](#footnote-1), 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 kryopræserveret et ovarium). Kvinder med brystkræft bør behandles med antiøstrogen behandling under stimulation. Se afsnit om stimulation af patienter med brystkræft.

**Kryopræservering 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 >35år 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, PPROM, 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 (17).

Tabel 1 Sammenlingning af fertilitetsbevaringsmetoder

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | IVF\*4 – oocytfrys | IVF - embryonfrys | Ovariefrys\*3 | Transponering\*1 | GnRHa\*2 |
| 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 2uger | Alle | Alle | Alle <1uge |
| Sexuel debut | Ja | Ja | Uden betydning | Uden betydning | Uden betydning |
| Partner | Uden betydning | Ja | Uden betydning | Uden betydning | Uden betydning |
| Dissimineret sygdom | + | + | - | + | + |

\*1Bestråling >5GY mod det lille bækken

\*2Gælder for brystkræft, ingen gode undersøgelser for andre cancertyper

\*3Eksperimentelt hos kvinder med leukæmi

\*4Brystkræft, kun til primært opererede patienter

1. **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. kryopræservering af embryoner/blastocyster eller vitrifikation af oocytter eller duostimulation.

**Kliniske rekommendationer**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Anbefaling** | **Styrke** |
| **1** | Hormonstimulation i forbindelse med IVF er sikkert hos kvinder med brystkræft uanset østrogenreceptor status | **↑↑****Stærk anbefaling for** |
| **2** | IVF kan påbegyndes i follikulær- såvel som lutealfasen med samme udbytte | **↑↑****Stærk anbefaling for** |
| **3** | 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** |
| **4** | DuoStim kan tilbydes, hvis der er tid nok, for at øge antallet af oocytter/embryoner | **God praksis** |

**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 foretrækkes, 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 diagnosetidspunktet 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).

1. **Hvordan stimulerer vi bedst kvinder med autotransplanteret ovarievæv?**

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

|  |  |
| --- | --- |
| Kliniske rekommendationer | 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 (1). 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 (2). Det mediane antal behandlinger per kvinde var 4 cykli, med et mediant 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 (3), 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 mindsker andelen af kvinder der vil have behov for intervention (2).

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 (4-6). 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.

1. **Hvordan minimerer vi risikoen for recidiv ved autotransplantation? Problemstilling**

Langt størstedelen af patienter, som får kryopræserveret 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 kryopræserverede 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 lavstadie 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 kryopræserverede ovarievæv inden transplantation ved brug af histologi, immunohistokemiske farvninger, molekylære analyser og dyreforsøg (xenotransplantation af kryopræsereret humant ovarievæv til immundeficiente mus i 5 måneder).

**Kliniske rekommendationer**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| **1** | Kvinder med en tidligere brystkræft diagnose (stadie I-III) kan tilbydes autotransplantation af kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret ovarievæv fra kvinder med en tidligere ovariecancer. | ↑Svag/betinget anbefaling for |
| **6** | Det anbefales at udføre histologiske undersøgelser, immunohistokemiske farvninger, molekylærbiologiske analyser og/eller dyreforsøg af kryopræserveret ovarievæv forinden autotransplantation ved diagnoser, hvor risikoen for recidiv anses for at være høj; heriblandt leukæmi, neuroblastoma, Burkittʼs lymfom og ovarietumorer. | **↑****Svag/betinget anbefaling for** |

**Resumé af evidens .**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **Kvalitet** |
| 1 | Kvinder med lavstadie brystkræft har en lav risiko for overførsel af maligne celler fra kryopreserveret væv ved autotransplantation | +++Moderat |
| 2 | Kvinder med sarkomer og Hodgkin’s lymfom har en lav risiko for overførsel af maligne celler fra kryopreserveret 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 kryopreserveret væv ved autotransplantation  | ++Lav |
| 4 | Kvinder med leukæmi har en høj risiko for overførsel af maligne celler fra kryopreserveret 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 kryopræserverede 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 kryopræserveret 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 kryopræservering. Risikoen for overførsel af maligne celler ved autotransplantation og herved recidiv anses for værende *lav* for brystkræft (stadie I-III), Hodgkinʼs lymfom, osteosarkom og non-genital rhabdomyosarkom, *moderat* for brystkræft (stadie IV), mave-tarm-kræft, endometrial carcinoma, cervical adenocarcinoma, non-Hodgkinʼs lymfom og Ewingʼs sarkom, og *høj* for leukæmi, neuroblastoma, Burkittʼs 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 kryopræserverede 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 kryopræserverede 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 stadie 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 kryopræserveret 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 ad 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 kryopræserveret ovarievæv fra 2 ud af 4 patienter med kendte molekylære 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 kryopræservering 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 a 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 kryopræserveret 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 granulosacelle-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 kryopræserverede 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



 **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 kryopræserveret 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, Gafter-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 Langendonckt 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.

Fabbri R, Vicenti R, Macciocca M, Martino NA, Dell’Aquila ME, Pasquinelli G *et al.* Morphological ultrastructural and functional imaging of frozen/thawed and vitrified7warmed 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-Bjørn 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 counsselling 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 -196º 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 agonoists. 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 [epub ahead of print].

Isachenko V, Isachenko E, Weiss JM, Todorov P, Kreienberg R. Cryobanking of human ovarin 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 ovarin 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 fertilty 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*. Xenotransplanttion of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumours into SCID mice – no evidence of malignant cell contamination. Fertil Steril 2011;95:2612-4.el.

Luyckx V, Durant JF, Camboni A, Gilliaux S, Amorim CA, van Langendonckt 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 clture 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 transplnttion 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.

 Oktay K, Türkcüoglu I, Rodriguez-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.

Oktay 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.

Oktay 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.

Oktay 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, Oktay 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.

Rodriguez-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 ptients: 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 ancer 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 o 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 failue 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 Phy 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

1. [↑](#footnote-ref-1)