

Fertilitetsbevarende tiltak hos kvinner med kreft

Nan B. Oldereid

Line Bjørge

Marte Myhre Reigstad

Marit Smaavik Johansen

## Anbefalinger

- **\*Anbefaler:** Jenter og unge kvinner som skal gjennomgå behandling med en antatt risiko på mer enn 50 % risiko for prematur ovarialsvikt bør informeres om muligheten for fertilitetsbevarende behandling. Tilbakesetting av ovarialvev alltid i samråd med behandlende onkolog/hematolog.
- **\*Anbefaler ikke:** Tilbakesetting (autotransplantasjon) av ovarialvev til kvinner behandlet for leukemi pga risiko for residiv.

## Søkestrategi

Det finnes ingen randomiserte studier eller meta-analyser.

Retningslinjer baseres på aktuell litteratur innhentet gjennom søk i databaser som PubMed og Cochrane Library, veiledere fra Dansk Fertilitetselskap<sup>1</sup>, og American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>2</sup> samt metodebeskrivelse (eHåndboken) ved Oslo Universitetssykehus.

## Definisjon & introduksjon

Fertilitetsbevarende behandling er et tilbud til unge kvinner og jenter som skal gjennomgå behandling der sannsynligheten for varig sterilitet etter behandling er >50 %. Fertilitetssparende kirurgi omfattes ikke av dette kapittelet, se Veileder i Gynekologisk Onkologi.

## Legale aspekter

Behandling som omhandler lagring av ubefruktede eller befruktede egg samt eggstokkvev er regulert i «[Lov om medisinsk bruk av bioteknologi \(Bioteknologiloven\)](#)»: Lagrede befruktede egg kan oppbevares i inntil 5 år. Lagrede befruktede egg skal ikke benyttes til reproduksjon når kvinnen eller mannen i paret som har søkt assistert befruktning, er død eller ikke lenger har samtykkekompetanse. Ubefruktede egg og eggstokkvev kan lagres dersom en kvinne skal gjennomgå behandling som kan skade befruktningsdyktigheten og kan bare oppbevares så lenge hensynet til kvinnen som har avgitt materialet, tilsier det og det kan anses medisinsk forsvarlig. Ved kvinnens død skal lagrede ubefruktede egg og lagret eggstokkvev destrueres.

Ved uttak og lagring av humane celler og vev følges dessuten «[Forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev](#)». Infeksjonstesting mot HIV (anti-HIV), hepatitt B (HBsAg og anti-HBc), hepatitt C (anti-HCV-As). Ved lagring av eggstokkvev testes også for syfilis og HIV 2. Dersom smitterisiko kan pasienten ikke tilbys dette behandlingsalternativet i dag.

Informert samtykke før behandling. Foreldre gir samtykke for jenter yngre enn 18år.

## Indikasjon for fertilitetsbevarende behandling

Fertilitetsbevarende behandling er et tilbud først og fremst til kvinner som skal gjennomgå kreftbehandling som med stor sannsynlighet vil gi irreversibel destruksjon av primordialfollikler i ovariene. Kjemoterapi og/eller stråleterapi kan føre til prematur menopause eller sterilitet. Risikoen er avhengig av pasientens alder, type og kumulativ dose av cytostatika eller strålebehandling<sup>2</sup>. Kryopreservering av celler og vev er bare aktuelt hos kvinner som har en reell sjanse for senere graviditet og fødsel.

## Behandlingsalternativer

Metode som velges avhenger blant annet av hva slags kreftsykdom, hvor raskt kjemoterapi må igangsettes og pasientens ønske<sup>3</sup>.

- **\*Kryopreservering av oocytter:** Innebærer vanligvis 7-14 dagers hormonstimulering med gonadotropiner som ved tradisjonell behandling med in vitro-fertilisering og transvaginal høsting av oocytter. Foreløpig begrenset erfaring i forhold til bruk hos cancerpasienter<sup>4,5</sup>.
- **\*Kryopreservering av embryo:** Kan bare tilbys kvinner som lever i stabile parforhold. Etablert behandling, se kapittelet om infertilitet ( ). Lagring av embryo er begrenset til 5 år.
- **\*Kryopreservering av ovarialvev:** Øvre aldersgrense i Norge er 35 år pga aldersrelatert tap av ovarialreserven. Ingen nedre aldersgrense. Sannsynlighet for varig sterilitet etter behandling bør være stor (>50% vurdert av henvisende onkolog/hematolog) tatt i betraktning at metoden fortsatt er benyttet i begrenset omfang samt at mange pasienter har bevart fertilitet også etter gjennomført kreftbehandling. Ved disseminert sykdom er øvre aldersgrense satt til 25 år da autotransplantasjon av ovarialvev ikke er aktuelt ved stor risiko for tilbakeføring av kreftsykdom og det i dag er usikkert om/når man i fremtiden vil lykkes med in vitro modning av umodne egg for assistert befruktning
- **\*Bruk av GnRH-analoger under cytostatikabehandling:** Usikker fertilitetsbeskyttende behandlingseffekt<sup>6,7</sup>. Metoden benyttes ikke i Norge.
- **\*Ovarietransposisjon:** Kan benyttes separat eller sammen med kryopreservering av ovarialvev før strålebehandling mot bekkenet<sup>8</sup>. Kun begrenset erfaring i Norge.

For prepubertale jenter er det bare aktuelt med kryopreservering av ovarialvev.

## Risikofaktorer og komplikasjoner

Reintroduksjon av cancer ved retransplantasjon av ovarialvev.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) ved behandling som innebærer gonadotropinstimulering av ovariene (– se Infertilitetskapitlet om dette).

## Pasientinformasjon

Informasjon om aktuelle metoder og prosedyrer, lovregulering og rutiner for fertilitetsbevarende behandling anbefales før oppstart av gonadotoksisk behandling.

Ved lagring av ovarialvev informeres om prosedyrer ved operasjon, frysing- og lagring av ovarialvevet, informasjon om prosedyrer knyttet til re-transplantasjon samt registrering i donasjonsregister ved OUS.

## Praktisk informasjon

Pasient (og evt partner/foreldre) bør få samtale med gynekolog tidligst mulig og før start av stråle- eller kjemoterapi. Obligatoriske mikrobiologiske laboratorieundersøkelser for antistoffstatus mot hepatitt B og C, HIV samt syfilis. Anbefaler AMH, østradiol, FSH, LH. (Hvis mulig er det ønskelig med en vurdering av antallet antralfollikler ved ultralyd)

**Assistert befruktning** med lagring av embryo er godkjent behandling ved alle landets fertilitetsavdelinger. Lagring av ubefruktede egg er per i dag godkjent ved OUS, St.Olavs Hospital, Fertilitet Vest og IVF Klinikken Oslo (ref. henvendelse Helsedirektoratet). Reproduksjonsmedisinsk seksjon ved Oslo Universitetssykehus har landsdekkende funksjon for nedfrysning av ovarialvev.

**Ovarialvev** høstes ved laparoskopi vanligvis ved å fjerne det ene ovariet. Laparoskopisk prosedyre kan enten utføres ved OUS eller ved pasientens lokalsykehus og vevet sendes OUS for videre behandling og kryopreservering. Det må i henhold til [celle- og vevsforskriften §9](#) foreligge godkjent tredjepart avtale med reproduksjonsmedisinsk seksjon, OUS.

Hvert sykehus som tar ut vev selv må etablere faste rutiner for hvordan pasientgruppen skal håndteres. Disse må inneholde følgende faktorer:

- \*Indikasjon for uttak, tidspunkt for uttak, forsendelse for mottak av vev må avklares og koordineres med Reproduksjonsmedisinsk seksjon ved OUS (Telefon til Laboratoriet ved Reproduksjonsmedisin: 23073126, tlf. sentralbord 23070000)
- \*Ha system for
  - \*Reservasjon av operasjonsstue
  - \*Tilgjengelighet av transportbuffer (Dulbeccos Fosfatbuffer, steril oppløsning hetteglass a 100ml: bruker ca. 50ml) og steril transporthylse,
  - \*Pakking (isoporkasse med slusj-is og fryseelement, samt forseiling og merking for transport)
  - \*Opphenting og frakt med transportfirma av uttatt vev som skal sendes til Seksjon for reproduksjonsmedisin (IVF) ved OUS. (Telefon til Laboratoriet ved Reproduksjonsmedisin: 23 07 31 26) Tid fra uthenting av vevet til nedfrysning kan være opptil 4-5 timer
- \*Samtale med pasienten for informasjon, journalopptak, signatur av samtykkeerklæring og blodprøvetaking
- \*Kirurgisk prosedyre

## Prognose/hva vet vi om resultater

Bruk av opptinte embryo – sannsynligvis samme resultater som ved assistert befruktning<sup>9</sup>. Bruk av opptinte oocytter fra kreftpasienter, begrenset erfaring<sup>4,5</sup>. Tilbakesetting av opptint ovarialvev anses fortsatt som utprøvende behandling<sup>10</sup>. Så langt er det beskrevet 36 barn født etter bruk av denne metoden<sup>11</sup>.

## Referanser

1. Schmidt, KT, Andersen CY. 2013 [Fertility preservation before cancer treatment in women. Clinical guidelines, Nordic Fertility Society \(pdf\)](#). (03.12.2014)
2. Loren A, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013; 31: 2500-10.
3. Storeng R, Åbyholm T, Tanbo T. Kryopreservering av ovarialvev. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1045-1048
4. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohi J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? Fertil Steril 2013; 99, 1485-1495.
5. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. RBM Online 2014; 29: 722-728.
6. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women (Review) The Cochrane Library 2011, issue 11.
7. Amato P, Brzyski R, Benward J, Stein A, Steinbock B, Wilder B. et al. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. Fertil Steril 2013; 100: 1224-1231.
8. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: An underused procedure. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 367-370.
9. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. Fertil Steril 2013; 99: 1476-1484.
10. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Serrano MS, Schmidt KT et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril 2013; 99: 1503-1513.
11. Andersen C-Y. Foredrag ved ESHRE CAMPUS 2014: Fertility presentation: from technique to implementation in clinical practice, mars 2014.

