

Fertilitetsbevarende behandling

Cecilie Fredvik Torkildsen; ccit@sus.no, Stavanger Universitetssjukehus, UiB

Nadine Massiah, [Reproduksjonsmedisinsk avdeling, OUS](#).

Peter Fedorcsak, [Reproduksjonsmedisinsk avdeling, OUS](#).

Marte Myhre Reigstad, Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse, OUS.

Camilla Rørslett Kleveland, St. Olav.

Anbefalinger

- Det anbefales at pasienter som skal gjennomgå behandling eller har en tilstand som kan skade fruktbarheten informeres om muligheten for fertilitetsbevarende behandling. Dette gjelder også for prepubertale pasienter og deres foresatte.
- Det anbefales at behandling velges i samarbeid mellom behandlende lege og pasienten/foresatte.
- Behandlingsalternativer som er aktuelle er
 - Nedfrysning av ubefruktede egg (oocytter)
 - Nedfrysning av befruktede egg (embryo)
 - Nedfrysning av ovarialvev

Forslag

- Nedfrysning av ubefruktede egg bør foretrekkes over nedfrysning av embryo med hensyn til pasientens reproduktive valg.
- Tiltakets nytte og risiko bør vurderes individuelt ved et reproduksjonsmedisinsk senter, med utgangspunkt i pasientens gjenværende eggstokkfunksjon, forventet fertilitetstap og sannsynligheten for spontan fertilitet.

Søkestrategi

Det finnes ingen randomiserte studier som sammenligner fertilitetsbevarende behandling med andre tiltak. Retningslinjene baseres på søk i PubMed om aktuell litteratur, e-Håndboken ved Oslo Universitetssykehus [2] samt anbefalinger fra det internasjonale onkologiske og reproduksjonsmedisinske fagmiljø.

Definisjon

Fertilitetsbevarende behandling omfatter uttak og nedfrysning av ubefruktede egg, befruktede egg eller eggstokkvev til senere bruk.

Juridiske aspekter

Kun virksomheter som er godkjent etter bioteknologiloven § 7-1 og § 2-11 kan lagre ubefruktede egg, eggstokkvev eller befruktede egg. Lagring som ikke er særskilt medisinsk begrunnet omfattes ikke av retten til helsehjelp, og det kan kreves full egenbetaling for slik lagring.

Pasienten og/eller foresatte signerer eget samtykkeskjema [3] ved nedfrysning av egg, embryo eller ovarialvev.

Oocytter og ovarialvev kan oppbevares så lenge hensynet til pasienten tilsier det. Ved pasientens død skal ubefruktede egg og lagret eggstokkvev destrueres. Kvinner som

skal motta assistert befruktning kan ikke være eldre enn fylte 46 år ved inseminasjon eller innsetting av befruktet egg (§2-3a).

Ved graviditetsønske må pasienten gjennom utredning for assistert befruktning. Tilbud om lagring av biologisk materiale gir ingen automatisk rett til fremtidig tilbakesetting eller annen form for assistert befruktning.

Epidemiologi

Ovarialsvikt etter gonadotoksisk behandling er avhengig av type behandling som gis og pasientens gjenværende eggreserve. Nøyaktig sannsynlighet for tap av fertilitet er vanskelig å anslå. Strålebehandling mot bekkenet eller abdomen gir intermediær til høy risiko for ovarialsvikt avhengig av strålefelt og mengde. Høy risiko forekommer med cyklofosamidbehandling. Cisplatinbehandling gir en intermediær risiko [5]. Tall fra Norge har vist at forekomst av prematur ovarialsvikt var høyest ved behandling for leukemi, tarmkreft og lymfom, der høyest risiko var etter gjennomgått allogent stamcelletransplantasjon, autolog stamcelletransplantasjon og/eller strålebehandling mot helkropp/abdomen/bekken [7]. Stråling mot abdomen og bekken er vist å kunne gi skader på livmoren, og er assosiert med mulig økt risiko for prematur fødsel og å få barn med lav fødselsvekt [8]. Risiko for infertilitet etter behandling øker med kvinnens økende alder.

Fertilitetsbevarende tiltak *kan* også være aktuelt ved kirurgiske inngrep som i seg selv medfører betydelig risiko for tap av fertilitet, for eksempel enkelte tilfeller av borderline ovarialsvulst, dermoidcyster eller endometriomer der mye ovarialvev fjernes under inngrepet. Behandlingens nytte og komplikasjonsrisiko ved hormonstimulering og follikkelaspirasjon må vurderes særskilt i slike tilfeller.

Indikasjon for fertilitetsbevarende behandling

- Fertilitetsbevarende behandling kan vurderes hvis
 - pasienten har en tilstand eller sykdom som innebærer risiko for tidlig tap av fertilitet, eller
 - pasienten skal gjennomgå behandling med høy risiko for tapt ovarialreserve.
- Fertilitetsbevarende behandling er kontraindisert hvis
 - pasienten allerede har tapt eller svært svekket ovarialreserve;
 - pasienten ikke har en realistisk mulighet til å bli gravid senere, for eksempel hvis hun samtidig også skal gjennomgå hysterektomi. Unntaket er pasienter hvor partnerdonasjon av egg er aktuelt.
- Relative kontraindikasjoner for fertilitetsbevarende behandling er
 - forventet fertilitetstap er lav, f.eks. lavdosebehandling med cellegift;
 - forventet nytte av fertilitetsbevarende behandling er lav, f.eks. alder over 39 år;
 - stor risiko for komplikasjoner eller forverring av grunntilstand, f.eks. utsettelse av behandling eller bivirkning av hormonstimulering.

Behandlingsalternativer

Lagring av ubefruktede egg:

Metoden krever at pasienten er kommet i puberteten og at det er tilstrekkelig tid til å gjennomføre kontrollert ovarial gonadotropinstimulering (14-21 dager) før videre behandling må starte. Lagring av befruktede egg kan anbefales selv når pasienten har fast partner med tanke på senere reproduktive valg. Ved brystkreft anbefales tilskudd av antiøstrogen (Tamoxifen) 40 mg eller aromatasehemmer (Letrozol) 2,5 mg daglig under hormonstimulering [9].

Lagring av befruktede egg (embryo):

Fremgangsmåten er som ved lagring av ubefruktede egg. Kvinnen skal være gift eller samboer i ekteskapslignende forhold. Befruktede egg kan lagres til kvinnen egget skal settes inn i, er fylt 46 år, men klinikken kan avtale kortere lagringstid ut fra ressurshensyn. Nedfrysing av ubefruktede og befruktede egg kan kombineres i samme behandling.

Kryopreservering av ovarialvev:

Ovarialvev fjernes ved laparoskopisk unilateral ooforektomi eller ved biopsi av ovarialcortex. Dette gjøres kun hos pasienter under 35 år som ikke har eget barn og som skal gjennomgå behandling med høy risiko (> 50%) for kjemoterapi-indusert sterilitet. Operasjonen gjennomføres ved OUS eller ved et uttakssenter ved regionsykehusene. Ekstrahert ovarialvev fraktes til OUS for lagring.

Kjemobeskyttelse med langvirkende GnRH analog:

Goserelin (Zoladex®) 3,6 mg hver 4. uke, ca 1-2 uker før planlagt kjemoterapi og fortsettes under behandlingen. Kun påvist ovarie-beskyttende effekt hos enkelte former av brystkreft og anbefales kun i kombinasjon med nedfrysing av egg eller embryo.

Tilbakesetting av tinte embryo eller bruk av nedfrosede ubefruktede egg:

Pasienten må være friskmeldt fra kreftsykdom. Indikasjon for assistert befruktning må vurderes etter vanlige retningslinjer. [REF til infertilitetskapittel]

Re-transplantasjon av eggstokkvev:

Re-transplantasjon av eggstokkvev til friskmeldt pasient med barneønske gjøres oftest til gjenværende ovarium. Graft-funksjonen bør vurderes ved månedlige blodprøver (AMH, FSH), dette kan gjøres hos fastlege eller gynekolog med regelmessige ultralyder ved Reproduksjonsmedisinsk avdeling, OUS i tillegg. Vevet bruker ofte noen måneder på å gjenoppta sin funksjon. Etter påbegynt endokrin restitusjon, bør paret forsøke spontan graviditet (forutsatt ingen annen medvirkende infertilitetsfaktor) i 6 måneder. Kvinner som har lagret eggstokkvev anbefales å søke hjelp så tidlig som mulig hvis man ikke oppnår spontan graviditet. Lagret eggstokkvev oppbevares til 46 års alder. Ved kvinnens død blir materialet destruert.

Risikofaktorer og komplikasjoner

Hvorvidt en unilateral ooforektomi kan medføre en kortere reproduktiv periode baserer seg på empirisk tankegang og det finnes ikke god dokumentasjon på dette [10]. Likevel anbefales nedfrysning av ovarialvev som fertilitetsbevarende metode kun ved høy risiko (> 50%) for kjemoterapi-indusert sterilitet og der andre metoder er kontraindisert.

For komplikasjoner under hormonstimulering og follikkelaspirasjon se kapittelet om infertilitet.

Prognose / sannsynlighet for vellykket graviditet

Publiserte data viser at for å oppnå høy sannsynlighet for svangerskap, må det fryses 12 oocytter når kvinnen er 30 – 36 år og 30 oocytter når kvinnen er 36–39 år [11]. Hvorvidt dette er likt hos pasienter behandlet med fertilitetsbevarende tiltak er usikkert, siden kunnskapsgrunnlaget er sparsom. Noe data antyder at kreftpasienter har dårligere sjanser for graviditet enn andre som har gjennomgått in vitro fertilisering i tilsvarende alder[12].

Samlet suksessrate etter tilbakesetting av eggstokkvev er usikker. Det er født flere friske barn i Norge etter tilbakesetting av nedfrosset og opptint eggstokkvev [13]. Ved Rigshospitalet i København, har 10 av 32 kvinner født barn etter autotransplantasjon av eggstokkvev [14]. Behandlingsresultater ved Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med eggstokkvev, OUS er publisert i tjenestens årsrapport.

Pasientinformasjon

Pasienten må få individuelt tilpasset informasjon om forventet fertilitetstap og mulige behandlingsalternativer av barnelege, onkolog eller gynekolog. Det er en fordel med rask henvisning til reproduksjonsmedisinsk senter og grundig diskusjon av fordeler og ulemper ved mulige alternativer. Kreftpasienter kan ha urealistiske forventninger til behandlingsresultater [15]. Overbehandling kan forekomme, siden erfaringsvis få pasienter benytter nedfrosset biologisk materiale for å gjenetablere fertilitet [12, 16]. Informasjonsmateriale for pasienter om fertilitet etter kreftbehandling er tilgjengelig på internett. Informasjon om nedfrysing av ovarialvev er tilgjengelig på nettsidene til oncolex.no og ungkreft.no

Praktisk informasjon

- Nedfrysing av oocytter og embryo er tilgjengelig ved alle offentlige IVF-klinikker.
- Nedfrysing av eggstokkvev er kun tilgjengelig ved Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med eggstokkvev, OUS.
- Nedfrysing av oocytter uten medisinsk indikasjon er tilgjengelig hos utvalgte privatklinikker.

Aktuelle lenker til ytterligere informasjon

Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update (2018) ASCO [lenke]

Fertilitetsbevaring ved malign sykdom (2014) Dansk fertilitetsselskab [lenke]

Pregnancy and breast cancer (2011) Royal College of Obstetricians & Gynaecologists [lenke]

Cryopreservation to preserve fertility in people diagnosed with cancer (2016) National Institute for Health and Care Excellence [lenke]

Fertilitetsbevarende tiltak hos kvinner med kreft (2015) Veileder for gynekologi [lenke]

Nedfrysing av ovarialvev (2012) Pasientinformasjon ved oncolex.no [lenke]

Referanser

1. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft*. 2020.
2. OUS. *E-håndboken*. Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/folder/163>.
3. OUS, *Samtykkeskjema OUS*. <https://ehandboken.ous-hf.no/api/File/GetFile?entityId=33786>.
5. Lee, S.J., et al., *American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(18): p. 2917-31.
7. Stensheim, H., et al., *Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study*. *Int J Cancer*, 2011. **129**(5): p. 1225-36.
8. Critchley, H.O. and W.H. Wallace, *Impact of cancer treatment on uterine function*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005(34): p. 64-8.
9. Azim, A.A., M. Costantini-Ferrando, and K. Oktay, *Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. **26**(16): p. 2630-2635.
10. Wilkosz, P., et al., *Female Reproductive Decline Is Determined by Remaining Ovarian Reserve and Age*. *PLoS ONE*, 2014. **9**(10): p. e108343.
11. Chang, C.C., et al., *Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years*. *Fertil Steril*, 2013. **99**(7): p. 1891-7.
12. Cobo, A., et al., *Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes*. *Hum Reprod*, 2018. **33**(12): p. 2222-2231.
13. Tanbo, T., et al., *Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue after treatment for malignant disease – the first Norwegian results*. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 2015. **94**(9): p. 937-941.
14. Jensen, A.K., et al., *Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark*. *Hum Reprod*, 2015. **30**(12): p. 2838-45.
15. Deshpande, N.A., I.M. Braun, and F.L. Meyer, *Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review*. *Cancer*, 2015. **121**(22): p. 3938-3947.
16. Moravek, M.B., et al., *Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation*. *Fertility and Sterility*, 2018. **109**(2): p. 349-355.