



Fertilitet etter kryopreservering av ovarialvev ved kreftbehandling

ORIGINALARTIKKEL

MARIT SMAAAVIK JOHANSEN

E-post: uxrioh@ous-hf.no

Reproduksjonsmedisinsk avdeling

Kvinneklinikken

Oslo universitetssykehus

*Nåværende adresse:

Fødeavdelingen Ullevål

Kvinneklinikken

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med utforming, datainnsamling, analyse og tolking av data, litteratursøk og utarbeiding og revisjon. Hun har godkjent innsendt manusversjon.

Marit Smaavik Johansen (f. 1963) er spesialist i gynekologi og fødselshjelp og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOM GUNNAR TANBO

Reproduksjonsmedisinsk avdeling

Kvinneklinikken

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med idé og revisjon. Han har godkjent innsendt manusversjon.

Tom Gunnar Tanbo (f. 1949) er spesialist i gynekologi og fødselshjelp og professor II.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NAN BIRGITTE OLDEREID

Reproduksjonsmedisinsk avdeling

Kvinneklinikken

Oslo universitetssykehus

**Nåværende adresse:

LIVIO IVF-Klinikken Oslo

Hun har bidratt med idé, utforming, datainnsamling, analyse og tolking av data, litteratursøk og utarbeiding og revisjon. Hun har godkjent innsendt manusversjon.

Nan Birgitte Oldereid (f. 1959) er spesialist i gynekologi og fødselshjelp.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra MSD og Ferring, i tillegg til reisestøtte fra Finox.

BAKGRUNN

Kryopreservering av ovarialvev som fertilitetsbevarende metode tilbys prepubertale jenter og kvinner i reproduktiv alder med høy risiko for å utvikle prematur ovarialsvikt i forbindelse med medisinsk eller kirurgisk behandling. I denne studien ønsket vi å kartlegge fertilitet og prematur ovarialsvikt hos kvinner som har fått gjort kryopreservering av ovarialvev i forbindelse med kreftbehandling.

MATERIALE OG METODE

Et spørreskjema ble i 2014 sendt til 94 kvinner over 18 år som i perioden 2004–12 hadde fått kryopreservert ovarialvev i forbindelse med behandling for en malign tilstand. Skjemaet inneholdt spørsmål om menstruasjonsfrekvens, prevensjonsbruk, fertilitet, fremtidig barneønske og sannsynlighet for at de ville benytte ovarialvevet senere. Av de 77 kvinnene som returnerte spørreskjemaet, ble 74 kvinner inkludert i studien.

RESULTATER

Totalt 20 av 74 kvinner (27 %) hadde prematur ovarialsvikt definert som opphør av ovarialfunksjonen før 40 års alder. Risikoen var lavest hos kvinner behandlet for brystkreft (5 %) og høyest hos kvinner behandlet for leukemi (75 %). Størst risiko for prematur ovarialsvikt fant man i pasientgruppene som hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon, strålebehandling mot helkropp og/eller abdomen og bekken. Til sammen hadde 22 kvinner født 31 barn etter kreftbehandlingen, hvorav to etter reimplantasjon av ovarialvev.

FORTOLKNING

Risikoen for å utvikle prematur ovarialsvikt er avhengig av pasientens kreftdiagnose. Hvilke fertilitetsbevarende tiltak som anbefales, bør differensieres avhengig av pasienten kreftdiagnose og planlagt behandling.

Økt kunnskap om behandling av kreft har ført til betydelig bedret overlevelse, også hos prepubertale jenter og kvinner i fertil alder (1). Det er derfor viktig å ta hensyn til fremtidig livskvalitet, deriblant også fremtidig fruktbarhet.

Kreftbehandlingen kan innebære autolog eller allogene stamcelletransplantasjon, aggressiv bruk av kjemoterapi, strålebehandling eller kirurgi. Ovariene er svært følsomme for denne typen behandling, og en av bivirkningene hos prepubertale jenter og kvinner i reproduktiv alder kan være prematur ovarialsvikt, definert som opphør av ovarialfunksjonen før 40 års alder (2).

Spontan prematur ovarialsvikt forekommer hos omtrent 1 % av kvinner før 40 år og hos 0,1 % før fylte 30 (2). Risikoen for redusert ovarialfunksjon vil være avhengig av type kjemoterapi og total stråledose mot bekkenorganer og hypofyse (3).

Bevaring av fruktbarhet kan gjøres ved kryopreservering av embryo, oocytter eller ovarialvev (4). Assistert befruktning, inklusiv kryopreservering av embryo, er regulert i lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi (bioteknologiloven), hvor man krever at pasienten må være stabilt samboende eller gift (5). Kryopreservert embryo kan maksimalt oppbevares i fem år (5), noe som er en ulempe dersom pasienten skal gjennomføre en langvarig kreftbehandling. Ved kryopreservering av oocytter og ovarialvev gjelder ikke fem års begrensning for oppbevaring eller krav til samlivsform (5).

Kryopreservering av oocytter eller embryo er ikke aktuelt hvis pasienten ikke har kommet i pubertet, hvis det ikke er tilstrekkelig tid til å modne oocytter før kreftbehandlingen må starte, eller at uthenting av oocytter anses for risikofyllt for pasienten på grunn av faren for infeksjon, blødning eller spredning av kreftceller. For flere pasientgrupper vil derfor kryopreservering av ovarialvev være eneste alternativ for fertilitetsbevarende tiltak.

Kryopreservering av ovarialvev har vært godkjent som et fertilitetsbevarende tiltak i Norge siden 2004, og utføres ved Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med autolog ovarialvev, Oslo universitetssykehus. Ovarialvev høstes laparoskopisk ved å fjerne det ene ovariet eller resektater av ett eller begge ovariene. Dette gjøres uten at kreftbehandlingen utsettes.

Hvis kvinnen etter avsluttet kreftbehandling er i remisjon og opplever prematur ovarialsvikt, kan ovarialvev retransplanteres, som oftest i gjenværende ovarium, alternativt

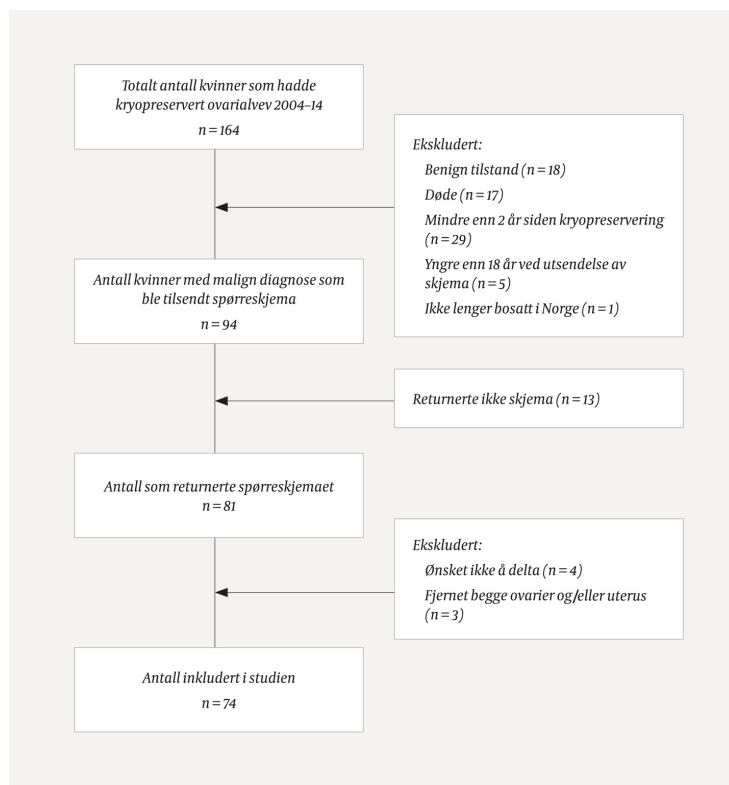
under peritoneum. Dersom ovarialfunksjonen gjenopptas, kan kvinnen bli gravid, enten spontant eller etter assistert befruktning. Fra 2004 til utgangen av 2014 var det i Norge gjort kryopreservering av ovarialvev fra 164 kvinner med benigne og maligne grunnlidelser. I samme tidsrom hadde seks kvinner tatt kontakt med ønske om tilbakesetting av det kryopreserverte vevet, to av disse hadde fått innvilget og utført retransplantasjon (6).

I en dansk studie utviklet 22 % av pasientene, som hadde fått kryopreservert ovarialvev i forbindelse med behandling for kreft (7), prematur ovarialsvikt. Fordi indikasjonen for å tilby fertilitetsbevarende behandling i Danmark er mer liberal enn i Norge (8), og ingen tidligere hadde gjennomgått det norske materialet, ønsket vi å gjøre en tilsvarende studie hos kvinner med malign grunnsykdom som hadde fått gjort kryopreservering av ovarialvev i Norge. Vi ønsket å finne ut hvor mange av disse som hadde fått prematur ovarialsvikt, og om kvinnene ønsket å benytte seg av det kryopreserverte vevet dersom dette skulle vise seg nødvendig.

Vårt håp var at vi på bakgrunn at denne studien ville kunne forbedre våre anbefalinger til fremtidige pasienter i forbindelse med fertilitetsbevarende tiltak før kreftbehandling.

Materiale og metode

I perioden 2004–14 hadde totalt 164 kvinner fått kryopreservert ovarialvev, 146 for malign tilstand og 18 kvinner for ikke-malign tilstand. Kvinner eldre enn 18 år, bosatt i Norge og som hadde fått kryopreservert ovarialvev for malign tilstand med lengre tid fra kryopreservering enn to år, fikk i desember 2014 tilsendt et spørreskjema med invitasjon til å delta i studien. Av de 94 kvinnene som ble forespurt, ble 74 kvinner som hadde gjort kryopreservering i perioden 2004–12 inkludert i studien (fig 1). Spørreskjemaet var en redigert utgave av tilsvarende skjema benyttet for samme pasientgruppe utarbeidet ved Rigshospitalet i København, Danmark (7). Informasjon om indikasjonen for kryopreservering og hvorvidt det er fjernet et helt ovarium eller resektater fra ett eller begge ovarier er hentet fra pasientens svar og fra elektronisk journal. Godkjenning fra personvernombudet ved Oslo universitetssykehus foreligger (sak nr. 2014/6637).



Figur 1 Flyttdiagram for materiale og deltagelse i studien

Resultater

Tabell 1 viser diagnose, antall med prematur ovarialsvikt, alder ved kryopreservering og ved utsendelse av spørreskjemaet. Prematur ovarialsvikt ble definert som at kvinnen svarte ja på spørsmålet om inntrådt amenoré før fylte 40 år uten at hun samtidig hadde annen forklarlig årsak til manglende menstruasjon.

Tabell 1

Pasienter over 18 år med mer enn to års oppfølging etter kryopreservering av ovarialvev som fertilitetsbevarende metode i forbindelse med behandling for malign tilstand i perioden 2004–12 (n = 74)

Diagnose	Antall (n)	Antall med prematur ovarialsvikt (n)	Median alder ved kryopreservering (variasjonsbredde)	Median alder ved utsendelse av spørreskjemaet (variasjonsbredde)
Cancer mammae	38	2	30 (22–36)	35 (26–43)
Lymfom	22	10	19 (14–35)	25 (19–43)
Sarkom	7	3	16 (15–27)	21 (18–31)
Leukemi	4	3	24 (22–29)	32 (28–39)
Kolorektal kreft	3	2	33 (26–35)	41 (33–42)

Totalt 20 av 74 kvinner (27 %) hadde utviklet prematur ovarialsvikt. Andelen var høyest blant dem med leukemi og kolorektal kreft, og lavest blant kvinner med brystkreft.

Som ledd i fertilitetsbevarende behandling hadde 43 av 74 (58 %) fått fjernet et helt ovarium for kryopreservering, mens hos de resterende 31 kvinnene (42 %) var det hentet ut ovarialbiopsier fra ett eller begge ovarier. Prematur ovarialsvikt forekom hos 16 av de 43 som hadde fjernet et helt ovarium, sammenlignet med fire av de 31 med ovarialbiopsier.

Pasientene med brystkreft var jevnt fordelt blant begge metodene, 18 hadde fjernet ett ovarium versus 20 som hadde hentet ut ovarialbiopsier. For de 29 lymfom- og sarkompasientene var det gjort kryopreservering av ett ovarium hos 21 kvinner og biopsi hos åtte.

BRYSTKREFT

Av 38 pasienter med brystkreft oppga to kvinner prematur ovarialsvikt etter cytostatikabehandling. Ytterligere tre kvinner ble klassifisert som usikre fordi de fortsatt ble behandlet med antiøstrogener. 16 av kvinnene (42 %) hadde vært gravide før behandling, og åtte av disse hadde født barn. 14 kvinner (37 %) oppnådde graviditet etter behandling og hadde til sammen født 18 barn. Ti av de 14 kvinnene svarte at de oppnådde spontan graviditet i løpet av det første året med barneønske, og to hadde benyttet assistert befruktning. Av de 24 kvinnene som ikke hadde vært gravide etter behandling, oppga ti at de fortsatt ble behandlet med antiøstrogener, fire var frarådet graviditet eller var selv usikre på risikoen knyttet til graviditet, to hadde fått påvist tilbakefall og hadde redusert helse, fem manglet partner eller hadde ikke aktivt barneønske. To kvinner hadde, som nevnt over, prematur ovarialsvikt, og én besvarte ikke spørsmålet. Fire av pasientene med brystkreft hadde verken barneønske eller ønske om å benytte seg av det nedfrosne vevet. Disse var gjennomgående eldre, tre av de fire var eldre enn 40 år.

LYMFOM

Av 22 pasienter med lymfom, syv med non-Hodgkins lymfom og 15 med Hodgkins lymfom forekom prematur ovarialsvikt hos ti. Av disse var syv behandlet med høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon (HMAS), én med allogen stamcelletransplantasjon (benmargstransplantasjon), én var strålebehandlet med totalt 20 Gy under diafragma, og én

pasient på 35 år utviklet ovarialsvikt etter kjemoterapi alene. Av totalt åtte pasienter behandlet med autolog stamcelletransplantasjon var det kun én som ikke rapporterte prematur ovarialsvikt.

Fem pasienter hadde vært gravide før behandling, hvorav to hadde født barn. Etter behandling var syv blitt gravide: to etter retransplantasjon av ovarialvev, én etter in vitro-fertilisering, én etter eggdonasjon og tre spontant. Av de to kvinnene med retransplantasjon av ovarialvev ble den ene spontant gravid, og den andre ble gravid ved hjelp av in vitro-fertilisering.

17 kvinner oppga at de enten hadde aktivt eller fremtidig barneønske, og 19 ville bruke vevet hvis nødvendig. Én var usikker. De to som ikke ønsket å benytte seg av det lagrede vevet, hadde begge født barn etter ferdig behandling. Av de 15 som ikke hadde aktivt barneønske, var manglende partner og at det ikke passet, oppgitt som årsak til fravær av graviditet. Tre kvinner hadde barneønske, men hadde ikke lyktes ennå.

SARKOM

Av de syv kvinnene som var behandlet for sarkom, anga tre kvinner prematur ovarialsvikt. Disse tre var alle blitt behandlet med autolog stamcelletransplantasjon, og én hadde i tillegg fått strålebehandling mot bekkenet, totalt 50 Gy. Ingen hadde vært gravide verken før eller etter behandling. Oppgitt årsak var manglende partner eller at de var for unge. Seks oppga fremtidig barneønske. Alle oppga ønske om å bruke nedfrosset ovarialvev hvis nødvendig for å oppnå graviditet.

LEUKEMI

Av fire kvinner behandlet for leukemi hadde tre prematur ovarialsvikt. Disse hadde gjennomgått allogen stamcelletransplantasjon, hos én også kombinert med helkroppsbestråling. Alle oppga fremtidig barneønske og ønske om bruk av ovarialvevet. En kvinne hadde født to barn etter avsluttet behandling. Hun hadde ikke gjennomgått allogen stamcelletransplantasjon.

KOLOREKTAL KREFT

To av de tre kvinnene behandlet for kolorektal kreft hadde prematur ovarialsvikt etter behandling med kjemoterapi og stråling mot bekken, totalt 50 Gy. Ingen hadde vært gravide før eller etter behandling, men ønsket å benytte seg av vevet hvis nødvendig.

Diskusjon

I denne studien var insidensen av prematur ovarialsvikt høyest hos kvinner behandlet for leukemi, tarmkreft og lymfom, med høyest risiko etter gjennomgått allogen stamcelletransplantasjon, autolog stamcelletransplantasjon og/eller strålebehandling mot helkropp/abdomen/bekken. Dette er i tråd med tidligere publiserte studier (9–11).

Det var lavest risiko for prematur ovarialsvikt etter behandling for brystkreft, men fordi mange kvinner med brystkreft fortsatt ble etterbehandlet med antiøstrogener var det vanskelig å vurdere ovarialfunksjon før behandlingen var avsluttet. Høyest fertilitet både før og etter behandling var i brystkreftgruppen. En stor andel av graviditetene, spesielt hos kvinner behandlet for lymfom, var etter infertilitetsbehandling med retransplantasjon av ovarialvev, assistert befruktning og bruk av eggdonasjon. Våre resultater vedrørende prematur ovarialsvikt stemmer godt overens med en tidligere publisert dansk studie (7) og en tilsvarende belgisk oppfølgingsstudie, der brystkreftpasientene hadde lavere risiko enn pasientene med hematologiske kreftdiagnoser for å utvikle prematur ovarialsvikt, 11 % versus 34,5 % (12).

Sannsynligheten for prematur ovarialsvikt var høyest i gruppen som hadde frosset et helt ovarium som ledd i fertilitetsbevarende behandling. Metoden ble oftere benyttet hos kvinnene som var behandlet med autolog/allogen stamcelletransplantasjon og

strålebehandling mot bekken.

På bakgrunn av dette mener vi at prematur ovarialsvikt er avhengig av hvilken type gonadotoksisk behandling som er gitt, og ikke hvilken operasjonsmetode som er benyttet.

Ved Oslo universitetssykehus benyttes per i dag laparoskopisk unilateral ooforektomi som standard prosedyre for å minske risikoen for inadekvate biopsier og for å unngå at arrvev i gjenværende ovarium/ovarier vanskeliggjør retransplantasjon. Operasjonen kan eventuelt foregå ved pasientens eget regionssykehus, og vevet sendes da Oslo universitetssykehus for videre håndtering (13).

Det første barnet født etter svangerskap oppnådd etter retransplantasjon av ovarialvev kom til verden i Belgia i 2004 (14). I litteraturen er det beskrevet nesten 100 barn født etter denne metoden (15). Kryopreservering av ovarialvev anses fortsatt som utprøvende behandling. Sannsynlighet for prematur ovarialsvikt etter behandling bør være stor før dette tilbys, tatt i betraktning av at mange pasienter bevarer fertilitet også etter gjennomført kreftbehandling.

I de norske retningslinjene anbefaler man rundt 50 % risiko for infertilitet, vurdert av henvisende onkolog/hematolog (16). Øvre aldersgrense for kryopreservering av ovarialvev i Norge er 35 år fordi antall egg og eggkvalitet reduseres med økende alder (16). Det foreligger ingen nedre aldersgrense, slik at metoden er aktuell både for barn og ungdom. Maligne celler kan overleve frys/tin-prosessen, og det er derfor en risiko for å tilbakeføre sykdommen ved retransplantasjon. Lymfom og brystkreft metastaserer sjelden til ovariene (17), mens risikoen er spesielt høy ved leukemi (18). Pasienter med leukemi har derfor i dag ikke noe tilbud om retransplantasjon. Når man likevel tilbyr kryopreservering av ovarialvev til denne pasientgruppen, er det i påvente av et fremtidig behandlingstilbud, men det er fortsatt usikkert om, eller når, dette vil komme. Dersom kryopreservering ved disseminert sykdom tilbys, er øvre aldersgrense satt til 25 år (16).

Etter dagens bioteknologilov kan lagring av eggstokkvev og ubefruktede egg kun tilbys dersom man skal gjennomgå behandling som kan skade befruktningdyktigheten (5). Fordi behandlingsregimer stadig forandres kan dette være vanskelig å forutse. Jenter og unge kvinner beholder menstruasjon og forplantningsevne i større grad enn kvinner over 30 år, men også de får menopause tidligere enn forventet (11).

Ulempen ved å fjerne opptil halvparten av eggreservene hos jenter/unge kvinner ved kryopreservering av ovarialvev må tas med i betraktningen. Kvinner som har fjernet ett ovarium, går i gjennomsnitt i menopause ett år tidligere enn kvinner med to ovarier (19). Hvordan dette forholder seg hos dem som i tillegg har gjennomgått gonadotoksisk behandling, vet vi ikke. Siden eggdonasjon ennå ikke er tillatt i Norge, kan det tenkes at flere av kvinnene ønsker fertilitetsbevarende tiltak selv om risikoen for ovarialsvikt er lav.

Risikoen for prematur ovarialsvikt etter behandling for brystkreft synes å være lavere enn tidligere antatt (7, 12), noe som også understøttes av våre resultater. Derfor tilbys kryopreservering av ovarialvev nå til pasienter med brystkreft mellom 30 og 35 år (20). Pasienter yngre enn 30 år anbefales kryopreservering av oocytter og/eller embryo (20). Dette anses som et mindre radikalt inngrep for pasienten, og er i motsetning til kryopreservering av ovarialvev ikke en utprøvende behandling. Kryopreservering av oocytter er mest benyttet i forbindelse med eggdonasjon, og det er foreløpig rapportert om få barn født etter denne metoden hos pasienter med kreft (21).

Kryopreservering av embryo er en daglig rutine ved laboratoriet som gjøres i forbindelse med ordinær in vitro-fertilisering. Ulempen med kryopreservering av oocytter og/eller embryo er at dette, som ved ordinær in vitro-fertilisering, krever 7-14 dager hormonstimulering av ovariene, høsting av oocytter og egenandel for utgifter til medisiner. Etterspørselen etter kryopreservering av ovarialvev og oocytter er i dag raskt økende, ikke bare til pasienter med kreft, men også til pasienter med ikke-maligne sykdommer som skal behandles med cytostatika, stråleterapi eller stamcelletransplantasjon, for eksempel multippel sklerose og revmatiske sykdommer.

Det foreligger ingen data i Norge over hvor mange pasienter som har fått tilbud om fertilitetsbevarende behandling, og heller ingen data over hvor mange pasienter som har takket nei til tilbudet om denne typen behandling. Vi kan ut fra vår undersøkelse ikke uttale oss om fertilitet etter behandling hos kreftpasienter generelt, men kun hos de pasientene som har fått kryopreservert ovarialvev. Imidlertid var svarprosenten høy i vår studie, noe som styrker resultatene i vår pasientpopulasjon.

Oppsummering

Størst risiko for prematur ovarialsvikt ble funnet i pasientgruppene som hadde gjennomgått autolog eller allogen stamcelletransplantasjon og strålebehandling mot helkropp og/eller abdomen og bekken. Disse kvinnene bør fortsatt tilbys kryopreservering av ovarialvev.

Pasientene med brystkreft i vår studie opplevde sjelden prematur ovarialsvikt, og de fleste som forsøkte, oppnådde graviditet uten bruk av infertilitetsbehandling. Vi anbefaler likevel at fertilitetsrådgiving tilbys alle kvinner i fruktbar alder for å vurdere hvilke fertilitetsbevarende tiltak som eventuelt kan anbefales hos den enkelte.

De fleste som hadde kryopreservert ovarialvev, ønsket seg muligheten for retransplantasjon dersom nødvendig for å oppnå graviditet, uavhengig av om de hadde vært gravide tidligere eller ikke.

HOVEDBUDSKAP

Prematur ovarialsvikt kan være en komplikasjon til kreftbehandling

Sannsynlighet for prematur ovarialsvikt er avhengig av kreftdiagnose, behandling og alder

Fertilitetsbevarende tiltak bør alltid vurderes i forkant av kreftbehandling hos prepubertale jenter og kvinner yngre enn 35 år

REFERANSER:

1. Kreftregisteret. Kreftstatistikk. <https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Kreftstatistikk/> (18.2.2018).
2. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1355 - 63. [PubMed][CrossRef]
3. Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2500 - 10. [PubMed][CrossRef]
4. Storeng R, Åbyholm T, Tanbo T. Kryopreservering av ovarialvev. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1045 - 8. [PubMed]
5. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100?q=bioteknologiloven> (27.4.2017).
6. Tanbo T, Greggains G, Storeng R et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue after treatment for malignant disease - the first Norwegian results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 937 - 41. [PubMed][CrossRef]
7. Schmidt KT, Nyboe Andersen A, Greve T et al. Fertility in cancer patients after cryopreservation of one ovary. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 272 - 9. [PubMed][CrossRef]
8. Dansk Fertilitetsselskab, Fertilitetsbevaring ved malign sykdom. http://www.fertilitetsselskab.dk/images/2015_dok/guideline/guideline%20dfs%20ofertilitetsbevaring%20150315.pdf (27.4.2017).
9. Barrett A, Nicholls J, Gibson B. Late effects of total body irradiation. *Radiother Oncol* 1987; 9: 131 - 5. [PubMed][CrossRef]
10. Locatelli F, Giorgiani G, Pession A et al. Late effects in children after bone marrow transplantation:

a review. *Haematologica* 1993; 78: 319 - 28. [PubMed]

11. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307 - 14. [PubMed][CrossRef]
12. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod* 2014; 29: 1931 - 40. [PubMed][CrossRef]
13. Oslo universitetssykehus. eHåndboken.
<https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/kvalitet/ehandboken> (20.6.2017).
14. Donnez J, Dolmans M-M, Demylle D et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405 - 10. [PubMed][CrossRef]
15. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J et al. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 325 - 36. [PubMed][CrossRef]
16. Veileder i gynekologi 2015, Norsk Gynekologisk forening, Fertilitetsbevarende tiltak hos kvinner med kreft:
<http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-gynekologi-2015/Fertilitetsbevarende-tiltak-hos-kvinner-med-kreft/> (3.5.2017).
17. Seshadri T, Gook D, Lade S 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. [PubMed][CrossRef]
18. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010; 116: 2908 - 14. [PubMed][CrossRef]
19. Bjelland EK, Wilkosz P, Tanbo TG et al. Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). *Hum Reprod* 2014; 29: 835 - 41. [PubMed][CrossRef]
20. Helsedirektoratet 2017
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/brystkreft/fertilitetsbevarende-tilbud> (22.1.2018).
21. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J et al. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril* 2013; 99: 1485 - 95. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 26. juni 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0719

Mottatt 22.8.2017, første revisjon innsendt 23.1.2018, godkjent 18.4.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2019. Lastet ned fra www.tidsskriftet.no