

# Kryopreservering av ovarialvev

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Ubefruktede egg og embryoer eller ovarialvev hos postpubertale kvinner kan fryses ned før kreftbehandling. Retransplantasjon etter at kvinnen er erklært frisk kan gjenetablere fertiliteten.

**Materiale og metode.** Artikkelen bygger på gjennomgang av relevant litteratur samt egen klinisk erfaring fra 2004, da metoden ble tillatt i Norge.

**Resultater og fortolkning.** Nedfrysing av ovarialvev er nå etablert praksis i Norge, og ved Kvinneklinikken, Rikshospitalet, er det per januar 2007 fryst ned slikt vev fra 22 pasienter i alderen 14–35 år. Pga. aldersrelatert follikkeltap er det satt en øvre grense på 35 år. Behandlende onkolog samt gynekolog som har erfaring med problemstillingen bør informere og gi råd om tilbudet og ta stilling til om det er tilrådelig med slik behandling hos den enkelte pasient før kjemoterapi og/eller stråleterapi. Det må samtidig påpekes at erfaringene på verdensbasis er meget begrensede.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Ritsa Storeng

[ritsa.storeng@rikshospitalet.no](mailto:ritsa.storeng@rikshospitalet.no)

### Thomas Åbyholm

### Tom Tanbo

Kvinneklinikken

og

Kvinnehelsesenteret

Rikshospitalet-Radiumhospitalet

0027 Oslo

Overlevelsesratene etter kreftsykdom hos prepubertale jenter og hos kvinner i fertil alder er blitt betydelig bedre. Kjemoterapi og strålebehandling inducerer imidlertid apoptose i ovariets follikler og gir økt risiko for nedsatt fertilitet eller infertilitet.

Ved strålebehandling kan transposisjon av ovariene gi mindre skade på folliklene. Ube-

fruktete egg og embryoer eller ovarialvev hos postpubertale kvinner kan fryses ned før kreftbehandling. Ettersom det ikke er aktuelt med hormonstimulering hos prepubertale jenter, kan nedfrysing av ovarialvev være eneste alternativ. Retransplantasjon etter at kvinnen er erklært frisk kan reetablere fertiliteten. Det første barnet som ble født etter slik behandling, kom til verden i Belgia i 2004.

## Materiale og metode

I denne artikkelen gis en oversikt over effekten av stråle- og kjemoterapi på follikkelapparatet, internasjonale erfaringer med bevaring av fruktbarhet ved frysing av ovarialvev og situasjonen i Norge. Artikkelen bygger på gjennomgang av relevant litteratur, kunnskap opparbeidet gjennom deltakelse i en rekke møter om frysing av ovarialvev, hospitering ved Rikshospitalet i København samt egen erfaring helt fra metoden ble tillatt i Norge i 2004.

## Kjemoterapi og stråleterapi

Hos kvinner dannes alle egganlegg, primordialfolliklene, i fosterlivet, og rundt 20. svangerskapsuke er det om lag sju millioner til sammen i de to ovarieanleggene. Ved fødselen er antallet redusert til en til to millioner, ved menarke til ca. 400 000 (1–3). Tapet av follikler skjer ved apoptose (4). Hos prepubertale jenter er nesten alle folliklene hvilende primordialfollikler. Hos postpubertale vil kohorten av primordialfollikler utgjøre ca. 94 % av alle folliklene. I hver menstruasjonssyklus forbrukes det i gjennomsnitt 1 000 primordialfollikler – selv om bare én follikkel modnes frem til eggøsning. Det vil si at en kvinne ved menarke i gjennomsnitt har egganlegg tilsvarende 400 menstruasjonssykluser. Det er imidlertid stor biologisk variasjon – enkelte kan ha betydelig nedsatt fruktbarhet når de er i begynnelsen av 30-årene, mens noen få kan føde barn med egne egg i siste halvdel av 40-årene (5, 6). Eggenes evne til å bli befruktet og gi opphav til et normalt avkom reduseres også med alderen, samtidig som spontanabortfrekvensen øker. Dette skyldes i første rekke en økende frekvens av aneuploide oocytter (7).

Varig amenoré og høye FSH-verdier etter behandling med cytostatika eller bestråling mot bekkenet er uttrykk for at follikkelapparatet er gått tapt. Kjemoterapi og stråleterapi inducerer apoptose i primordialfolliklenes pregranulosaceller og forårsaker i tillegg DNA-skade. Graden av skade på follikkelapparatet er avhengig av hvilke cytostatika

som blir brukt og av dosen. Alkylerende medikamenter, f.eks. cyklofosamid, er de mest skadelige. Ved strålebehandling er stråledose og strålefelt avgjørende. En stråledose på 4 Gy mot ovariet halverer antallet primordialfollikler. Pga. det naturlige tapet av follikler spiller alderen en stor rolle. Hos kvinner under 40 år skal det en gjennomsnittlig dose på 40 Gy til for å utsette hele follikkelapparatet, mens den tilsvarende dosen for dem over 40 år er ca. 6 Gy (8).

Prepubertale jenter som etter behandling når menarke og får regelmessig menstruasjon, kan sannsynligvis også ha fått nedsatt fruktbarhet som følge av behandlingen. Høyt FSH-nivå og kort menstruasjonssyklus kan være indikasjon på affeksjon av follikkelapparatet, med forventet redusert fruktbarhet og kortere tid til menopause (9, 10).

I tillegg til å ha en negativ effekt på ovarialfunksjonen kan bestråling, men ikke kjemoterapi, ha en skadelig effekt på uterus, særlig prepubertalt. Sammenliknet med uterus hos dem som ikke har gjennomgått strålebehandling er uterus hos strålebehandlete mindre og har dårligere blodgjennomstrømming. Disse kvinnene føder hyppigere for tidlig og barna har oftere lav fødselsvekt (11).

## Kreft og fremtidig fertilitet

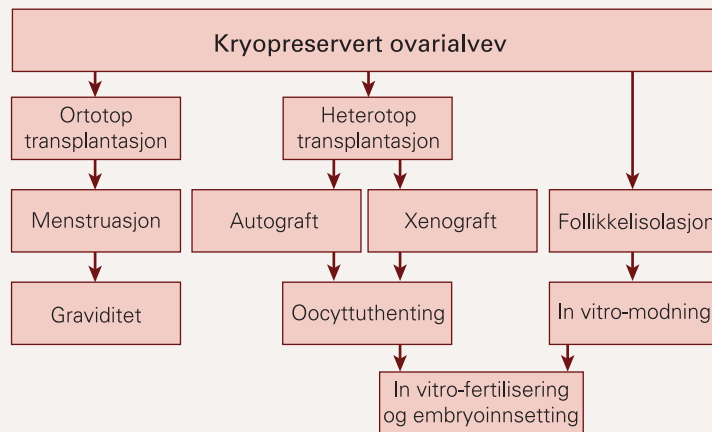
Kreft i barnealder og i tenårene forekommer sjelden. I årene 2000–04 ble 321 jenter i alderen 0–14 år (0,6 %) rammet av kreft. De to hyppigste typene var svulster i sentralnervesystemet og akutt leukemi. I aldersgruppen 15–29 år var malignt melanom, svulster i sentralnervesystemet, cervixcancer, Hodgkins lymfom og thyreoideakreft de hyppigste forekommende kreftformene (N = 778). Ca. 20 % av alle nye krefttilfeller opptrer i aldersgruppen 30–54 år. I denne og høyere aldersgrupper er brystkreft vanligst (12). Prognosen ved kreft hos barn og ungdom er blitt bedre i løpet av de siste 20 år, slik at det nå kan forventes over 75 % overlevelse (13).



## Hovedbudskap

- Nedfrysing av ovarialvev har vært utført i Norge siden 2004
- Slik nedfrysing bør overveies hos prepubertale jenter og kvinner i reproduktiv alder før kjemo- eller stråleterapi
- Erfaringen på verdensbasis er meget begrenset

Figur 1



Strategier for bruk av nedfryst ovarialvev

Som følge av bedret prognose blir livskvaliteten viktig, deriblant muligheten til å kunne få barn. Kjemoterapi og strålebehandling inducerer i varierende grad apoptose i ovariets follikler, med økt risiko for senere nedsett eller opphevet fruktbarhet.

Kjemoterapi benyttes også i økende grad ved ikke-maligne sykdommer som alvorlig systemisk lupus erythematosus, der ca. 90% av pasientene er kvinner i fruktbar alder. Ved benigne hematologiske sykdommer, slik som sigdcelleanemi og talassemie, gis kjemoterapi før hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Disse kvinnene har på samme måte som kreftpasienter behov for å bevare fertiliteten.

### Bevaring av fruktbarhet ved kryopreservering

Det er flere tilgjengelige måter å bevare fertiliteten hos kreftpasienter på for å gi dem

muligheten til å få barn når de er blitt friske: embryo-frysing, frysing av modne ubefruktede egg og frysing av ovarialvev. Valget avhenger av type og behandlingstidspunkt, diagnose, pasientens alder og sivilstatus.

### Nedfrysing av oocytter eller embryoer

Nedfrysing av oocytter eller embryoer etter hormonstimulering av ovariene og in vitro-fertilisering har vært utført siden begynnelsen av 1980-årene (14, 15). Disse metodene kan derfor benyttes til å bevare fruktbarheten hos kvinner som vil være truet av ovarialsvikt etter gjennomgått behandling. Hos postpubertale kvinner vil imidlertid in vitro-fertilisering med nedfrysing av embryoer innebære minst tre ukers utsettelse av kreftbehandling. I tillegg krever norsk lov at pasienten må være gift eller såkalt stabilt samboende. For dem som ikke har partner,

kan hormonbehandling som ved in vitro-fertilisering og nedfrysing av ubefruktede egg være et alternativ. Også her kommer det samme tidsaspektet inn som ved in vitro-fertilisering. Dessuten vil det være et begrenset antall egg eller embryoer som kan fryses ned etter ett behandlingsforsøk.

### Nedfrysing av ovarialvev

Hos prepubertale jenter og hos kvinner uten fast partner eller når behandlingen må igangsettes raskt, er ikke hormonell modning av egg mulig. Da kan nedfrysing av ovarialvev være et alternativ. Fordi ovariet er et så stort organ at det er stor fare for iskemiskade, har nedfrysing av ovarialvev hos mennesker vært gjort ved at cortex av ovariet er blitt kuttet i mange små biter som så kan fryses. Hos sau er det imidlertid foretatt vellykket nedfrysing/optining og autotransplantasjon av hele ovarier. Saueovarian har samme tette, fibrøse strøma og høy primordialfollikkel tetthet i cortex som ovarier hos mennesker (16).

### Strategier for bruk av kryopreservert ovarialvev

#### Etablert behandling

**Autotransplantasjon.** Ved nedfrysing og påfølgende optining av biter fra ovarialcortex er follikkeloverlevelsen høy (17, 18), og det er flere tenkelige strategier for bruk av disse (fig 1). Hvilke muligheter som kan benyttes i hvert enkelt tilfelle er avhengig av den sykdommen pasienten opprinnelig ble behandlet for. Autotransplantasjon kan gjøres når det med stor sannsynlighet kan utelukkes at det finnes kreftceller i det opptinte vevet. I tabell 1 (19) gis det en oversikt over sykdommer med forskjellig risiko for metastaser til ovariet.

**Ortotop transplantasjon.** Ved lav risiko kan ortotop autotransplantasjon (vevet transplanteres til det stedet der det ble tatt fra) gjøres enten til et gjenværende ovarium eller i sengen etter et fjernet ovarium. Dermed er muligheten for spontan graviditet til stede.

**Heterotop transplantasjon.** Hvis det ikke er mulig å gjøre ortotop transplantasjon, kan bitene retransplanteres subkutant til et annet sted på kroppen, f.eks. magen eller underarmen, slik at de er lett tilgjengelige for høsting av oocytter og påfølgende in vitro-fertilisering.

Problemene ved autotransplantasjon, enten ortotop eller heterotop, er at om lag halvparten av folliklene går tapt pga. iskemi i perioden fra de er satt inn til de er vaskularisert (20). I tillegg inneholder hver bit bare et begrenset antall primordialfollikler og har derfor begrenset forventet funksjonstid. Gjentatte inngrep kan derfor bli nødvendig. I en dansk studie ble det vist at etter autotransplantasjon av flere ovariebitar samtidig hadde pasientene funksjonelt ovarialvev i opptil to år (21).

#### Eksperimentell behandling

**Follikkelisolering og in vitro-modning.** Ved risiko for metastasering til ovariet kan det

Tabell 1 Risiko for spredning til ovarier ved forskjellige krefttyper (19)

Høy risiko (> 11 %)	Moderat risiko (0,2–11 %)	Lav risiko (< 0,2 %)
Leukemi	Brystkreft (stadium IV)	Brystkreft (stadium I–III)
Nevroblastom	Coloncancer	Hodgkins lymfom
Burkitts lymfom	Adenokarsinom i cervix	Non-Hodgkins lymfom
		Wilms tumor
		Ewings sarkom
		Osteogent sarkom
		Plateepitelkarsinom i cervix

Tabell 2 Mulige indikasjoner for nedfrysing av ovarialvev

Kreft hos barn og tenåringer	Kreft hos kvinner i reproduktiv alder	Benigne sykdommer
Nevroblastom	Brystkreft	Systemisk lupus erythematosus
Hodgkins lymfom	Cervixcancer	Alvorlige revmatiske sykdommer
Non-Hodgkins lymfom	Leukemi	Sigdcelleanemi
Ewings sarkom	Lymfom	Aplastisk anemi
Rhabdomyosarkom		Immunsviktsykdommer
Wilms tumor		Endometriose
Tumorer i sentralnervesystemet		Benigne ovarialtumorer

isoleres primordialefollikler, som kan brukes til in vitro-modning til antralfollikler, isolering av modne oocytter og in vitro-fertilisering. Hittil har denne metoden ikke gitt positive resultater (22).

*Xenotransplantasjon til immunsupprimerte mus.* Xenotransplantasjon av humant ovarialvev til immunsupprimerte mus er en modell som brukes til å evaluere overlevelse av vevet ved frysing og tining. Vellykket transplantasjon av humant ovarialvev til mus, med follikkelmodning og oocytaspirasjon, er rapportert (23).

### Erfaringer på verdensbasis

I 2000 kom den første artikkelen om vellykket gjenopptakelse av funksjonen i retransplanterte ovarialbiopsier (24). I mars 2004 kom det to banebrytende artikler. I den ene ble det beskrevet embryoutvikling til firecellestadiet hos en kvinne som hadde fått utført heterotop transplantasjon av opptatt ovarialvev til subcutis på nedre del av abdomen. Etter stimulering med follikkelstimulerende hormon ble det hentet ut oocytter fra ovarialbiopsiene, som så ble befruktet in vitro, men uten at det var utvikling av normale embryoer (25). I den andre artikkelen ble det beskrevet fødsel av en rhesusape etter heterotop transplantasjon av ovarialbiopsier med påfølgende hormonstimulering og in vitro-fertilisering (26).

I oktober 2004 kom så den første artikkelen om vellykket ortotop autotransplantasjon av tint ovarialvev hos menneske med påfølgende naturlig konsepsjon og fødsel. Vevet var fryst ned sju år tidligere – før kvinnen fikk kjemoterapi pga. Hodgkins lymfom (27). Muligheten for at det var funksjonen i kvinnens eget gjenværende ovarium og ikke det ortotope transplantatet som førte til graviditeten ble diskutert (27, 28), men tilbakevist (29). I 2005 ble den andre fødselen etter vellykket ortotop transplantasjon av tint ovarialvev hos en kvinne behandlet med høydose kjemoterapi for non-Hodgkins lymfom rapportert (30). I 2005 ble det også rapportert om ovarialvevstransplantasjon mellom monozygotiske tvilling søstre med vellykket resultat – et friskt barn. Ovarialbiopsier fra en fertil tvilling ble transplantert ortotopisk til hennes tvillingsøsters ikke-fungerende ovarier (prematuro eggstokksvikt) (31). I Danmark er en 29-årig tidligere kreftpasient 36 uker gravid etter vellykket transplantasjon av tint ovarialvev. Dette barnet blir det tredje i verden som er født etter nedfrysing av ovarialvev og ortotopisk transplantasjon (Claus Yding Andersen, personlig meddelelse). Donnez og medarbeidere rapporterte i 2006 om fungerende ovarialvev etter transplantasjon hos en kvinne som hadde fått kjemoterapi før beinmargstransplantasjon for sigdcelleanemi (32).

### Indikasjoner for nedfrysing av ovarialvev

Den fremste målgruppen er barn og unge voksne med kreft der kjemoterapi og/eller

strålebehandling er aktuelt og der det er lite sannsynlig at kreften har metastasert til ovariene. Pasienter med systemisk kreft kan heller ikke utelukkes dersom behandlingen med stor grad av sannsynlighet vil innebære tap av ovarialfunksjonen (tab 2). Det kan her dreie seg om pasienter som fortsatt vil være i reproduktiv alder etter at vevet har vært nedfrost i 20–30 år. Den raske utviklingen gjør at det ikke kan utelukkes forbedring av nåværende metoder eller utvikling av nye teknikker for isolering og in vitro-modning av oocytter.

I økende grad benyttes behandling med cytostatika også ved alvorlige benigne sykdommer. Det gjelder f.eks. systemisk lupus erythematosus, der behandling med cyclofosfamid er vanlig ved alvorlige manifestasjoner. Ved pulset intravenøs cyclofosfamidbehandling var risikoen for permanent ovarialsvikt 13–59% i 11 forskjellige studier. Risikoen økte med økende alder, antall pulser eller kumulativ dose, sykdomsvarighet av mer enn fem år og forekomst av anti-Ro- og anti-U1RNP-antistoffer (33).

Også i tilknytning til kirurgi for benigne tilstander i ovariene eller bekkenet for øvrig hvor ovariene er affisert, kan nedfrysing av ovarialbiopsier være aktuelt. Store benigne cyster eller borderlinetumorer hvor man risikerer å fjerne mye av ovarialcortex kan være en indikasjon. Videre kan operasjon for utbredt endometriose i tilfeller der det er vanskelig å få oversikt i bekkenet og man frykter å måtte fjerne det meste av ovarialvevet være aktuell indikasjon.

### Situasjonen i Norge

Nedfrysing av ubefruktede egg var forbudt i Norge inntil den nye bioteknologiloven trådte i kraft 1.1. 2004. I § 2-17 om «Lagring av ubefruktede egg og eggstokkvev» presiseres det at «virksomheter som er godkjent etter § 7-1 til å utføre assistert befruktning kan etter godkjenning lagre ubefruktede egg og eggstokkvev». Videre står det: «Ubefruktede egg og eggstokkvev kan bare lagres når lovens vilkår for assistert befruktning er oppfylt, eller dersom en kvinne skal gjennomgå behandling som kan skade befruktningsdyktigheten. Lagrede ubefruktede egg og lagret eggstokkvev 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» (34).

Kvinneklinikken ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet er godkjent av Sosial- og helsedirektoratet, og tilbudet ble etablert i 2004. I 2005 ble det sendt informasjon om dette til direktørene ved alle større sykehus i de regionale helseforetakene. Frem til januar 2007 er det fryst ned ovarialvev fra 22 kvinner i alderen 14–35 år ut fra følgende indikasjoner: lymfom (n = 7), brystkreft (n = 3), eggstokkreft (n = 2), leukemi (n = 2), sarkom (n = 2), aplastisk anemi (n = 1), Wegeners granulomatose (n = 1), pseudomyksom (n = 1), hyperandrogenisme (n = 1), ende-

tarmskreft (n = 1) og nevroblastom (n = 1). Pga. aldersrelatert follikkeltap har vi satt en øvre grense på 35 år. Samtlige pasienter får samtale med gynekolog som har erfaring med problemstillingen, og de blir informert om de medisinske og juridiske aspektene ved behandlingstilbudet. Det påpekes at erfaringene på verdensbasis er meget begrensede og at det for enkelte sykdommers del i dag ikke finnes kunnskap som gjør at materialet kan nyttiggjøres. Fryse- og tinemetodene er tilnærmet like dem som brukes ved kryopreservering av embryoer ved in vitro-fertilisering, og vevet lagres i flytende nitrogen (–196 °C). Antall henviste er få sett i forhold til andre land. I Danmark, der virksomheten ble etablert i 1999, er det fryst ned ovarialvev fra ca. 225 personer. Aktiviteten har økt etter hvert, slik at det i 2005 ble fryst ned ovarialbiopsier fra 45 pasienter (Claus Yding Andersen, personlig meddelelse). I Danmark forventer man å utføre 12–14 nedfrysinger per million innbyggere per år. For Norges del skulle dette tilsi 50–60 nedfrysinger per år. I Danmark er virksomheten organisert slik at fire universitetssykehus høster biopsier, men alle prøver fryses ned ved Rigshospitalet i København, for at én klinikk skal få erfaring med nedfrysing. Høstet vev tåler transport på is i opptil 4–5 timer før innfrysing (35).

### Avslutning

Kvinner kan få nedsatt fertilitet i forbindelse med kjemoterapi og strålebehandling. Nedfrysing av ovarialvev er nå etablert praksis i Norge og kan vurderes hos dem som skal ha kjemoterapi eller strålebehandling mot bekkenet frem til 35 års alder.

### Litteratur

1. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963; 158: 417–33.
2. Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 746–61.
3. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 121–55.
4. Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 349–63.
5. Treolar AE. Menstrual cyclicity and the perimenopause. *Maturitas* 1981; 3: 49–64.
6. van Noord PA, Dubas JS, Dorland M et al. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997; 68: 95–102.
7. Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y et al. Chromosomal abnormalities in a series of 6733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 54–9.
8. Meirrow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 535–43.
9. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP et al. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003; 18: 2368–74.
10. Larsen EC, Muller J, Reznitzer C et al. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH < 10 IU/l. *Hum Reprod* 2003; 18: 417–22.
11. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 64–8.

&gt;&gt;&gt;

12. Kreft i Norge 2004. Oslo: Kreftregisteret, 2006.
13. Smith M, Hare ML. An overview of progress in childhood cancer survival. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 2: 160–4.
14. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983; 305: 707–9.
15. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986; 1: 884–6.
16. Arav A, Revel A, Nathan Y et al. Oocyte recovery, embryo development and ovarian function after cryopreservation and transplantation of whole sheep ovary. *Hum Reprod* 2005; 20: 3554–9.
17. Hovatta O, Silye R, Krausz T et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Hum Reprod* 1996; 11: 1268–72.
18. Newton H, Aubard Y, Rutherford A et al. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod* 1996; 11: 1487–91.
19. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 251–66.
20. Gosden RG. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 163: 125–9.
21. Schmidt KL, Andersen CY, Loft A et al. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005; 20: 3539–46.
22. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 (suppl 1): S50–4.
23. Oktay K, Newton H, Mullan J et al. Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13: 1133–8.
24. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1919.
25. Oktay K, Buyuk E, Veeck L et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837–40.
26. Lee DM, Yeoman RR, Battaglia DE et al. Live birth after ovarian tissue transplant. *Nature* 2004; 428: 137–8.
27. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Live-birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
28. Oktay K, Tilly J. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 2004; 364: 2091–2.
29. Donnez J, Dolmans MM. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 2092–3.
30. Meirov D, Levron J, Eldar-Geva T et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 318–21.
31. Silber SJ, Lenahan KM, Levine DJ et al. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 58–63.
32. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Restoration of ovarian function after orthotopic (intra-ovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 183–8.
33. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13: 673–8.
34. Bioteknologiloven. <http://lovdata.no/all/nl-20031205-100.html> (26.1.2007).
35. Schmidt KL, Ernst E, Byskov AG et al. Survival of primordial follicles following prolonged transportation of ovarian tissue prior to cryopreservation. *Hum Reprod* 2003; 18: 2654–9.

*Manuskriptet ble mottatt 28.4. 2006 og godkjent 29.1. 2007. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.*