

Fertilitetsbevarende tiltak hos jenter og unge kvinner med kreft

Sammendrag

Bakgrunn. Barn og unge voksne med kreft kan bli infertile som følge av behandlingen. Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over fertilitetsbevarende tiltak for jenter og unge kvinner.

Materiale og metode. Artikkelen er bygd på litteratursøk i søkebasene Medline, Pubmed og Scopus og på erfaringer fra en nordisk samarbeidsgruppe om gonadal preservering ved kreftbehandling.

Resultater. Det finnes flere fertilitetsbevarende metoder for jenter og unge kvinner med kreft. Disse bør være en del selve kreftbehandlingen. Kryopreservering av embryoer er en veletablert metode for voksne kreftpasienter, også i Norge. Kryopreservering av egg og ovarieev er fortsatt å anse som eksperimentelle metoder. Forskning og nye metoder vil bedre tilbudet for prepubertale barn og unge voksne med disseminert kreftsykdom.

Fortolkning. Tverrfaglig samarbeid er nødvendig for at barn og unge kreftpasienter skal få god informasjon om risikoen for infertilitet etter kreftbehandling og om aktuelle fertilitetsbevarende tiltak.

> Se også side 1412

Engelsk oversettelse av hele artikkelen på www.tidsskriftet.no

Einar Stensvold

Barne- og ungdomsklinikken
Akershus universitetssykehus

Henriette Magelssen

Avdeling for kreftbehandling
Klinikk for kreft og kirurgi
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Irma C. Oskam

irmosk@ous-hf.no
Gynekologisk avdeling
Kvinne-barn-klinikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Effektiv kreftbehandling i Norge har gjennom flere tiår ført til økt pasientoverlevelse, men behandlingen kan medføre økt risiko for infertilitet (1). Fertilitetsbevaring er derfor viktig for unge kreftoverlevende, som alle ønsker å leve et fullverdig liv. Fremskritt innen reproduksjonsmedisinen har gitt oss flere fertilitetsbevarende metoder, og dette bør alltid vurderes i tillegg til selve kreftbehandlingen. Flere studier har vist at det å unnlate å diskutere negative effekter av kreftbehandling kan gi økt emosjonelt stress og nedsatt livskvalitet etter remisjon (2). De som skal gjennomgå cytotoxisk behandling, bør tidligst mulig få informasjon om risikoen for infertilitet og henvises til fertilitetssentre som tilbyr fertilitetsbevarende behandling hvis det er aktuelt. All fertilitetsbehandling er i Norge regulert av bioteknologiloven (3).

Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over infertilitet etter vellykket kreftbehandling hos jenter og unge kvinner og om aktuelle og fremtidige fertilitetsbevarende behandlingsmetoder for slike pasienter.

Materiale og metode

Artikkelen er bygd på litteratursøk i de elektroniske søkebasene Medline, Pubmed og Scopus samt erfaringer fra den nordiske samarbeidsgruppen The Nordic Network of Gonadal Preservation after Cancer Treatment in Children and Young Adults.

Fertilitet og effekt av kreftbehandling hos kvinner

Infertilitet er definert som fravær av oppnådd svangerskap etter mer enn ett år med regelmessig samleie uten prevensjon. Fertilitet hos kvinner forutsetter normal anatomi og normal funksjon av kjønnsorganene. Gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) utskilles fra hypothalamus og stimulerer sekresjonen av

gonadotropinene follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) fra hypofysen. I ovariene stimulerer disse gonadotropinene follikkelutviklingen og fører til en videre modning av oocytene. Til tross for nyere hypoteser om at oocytter også utvikles postnalt, anses fortsatt teorien om at en kvinne fødes med et mer eller mindre bestemt reservoar av umodne oocytter som gjeldende (4). Reduksjonen av antallet umodne oocytter i ovariene skjer ved apoptose og foregår både før og etter fødselen. Fra puberteten antas det at tapet av oocytter er mellom 500 og 1 000 i hver menstruasjonssyklus (5). Oocyttekvaliteten reduseres med økende alder, mer uttalt fra 35 års alder. Ved menopause er eggreservoaret nærmest tomt.

Infertilitet hos kreftbehandlede kvinner forekommer etter kirurgiske inngrep, cytostatikabehandling eller strålebehandling mot cervix, uterus eller ovariene (tab 1) (6). Høydose cytostatikabehandling, særlig med alkylende cytostatika, og helkroppsbestråling som del av kondisjoneringsregimet før hematopoetisk stamcelletransplantasjon kan indusere apoptose i ovarienes follikler og forårsake reduksjon av oocytllageret. Resultatet kan bli prematur menopause (menopause før fylte 40 år) (7). Strålebehandling mot sentralnervesystemet med doser ≥ 40 Gy kan skade hypothalamus og hypofyse og resultere i hypogonadotrop hypogonadisme.

Fortsatt menstruasjonen etter kreftbehandling er ingen garanti for bevart fertilitet. Oocyttereservoaret kan være sterkt redusert selv med bevart menstruasjon rett etter behandling. Oocyttereservoaret kan predikeres ved å måle ovarienes volum, antall antrale follikler, FSH-nivå, inhibin B, østradiol og antimüllerhormon (AMH). Oppfølgingsstudier av unge kreftoverlevende viser at AMH-nivået i serum, som indikator for ovarienes antall av små preantrale follikler, ikke påvirkes av menstruasjonssyklus eller bruk av oral antikonsepsjon og synes å være en

Hovedbudskap

- Kreftbehandling kan medføre infertilitet hos jenter og unge kvinner
- Fertilitetsbevarende behandling kan i dag tilbys slike pasienter
- Oslo universitetssykehus har landsdekkende funksjon for nedfrysning og lagring av ovarieev

Tabell 1 Risiko for amenoré/prematur ovariesvikt ved kreftbehandling hos jenter og kvinner

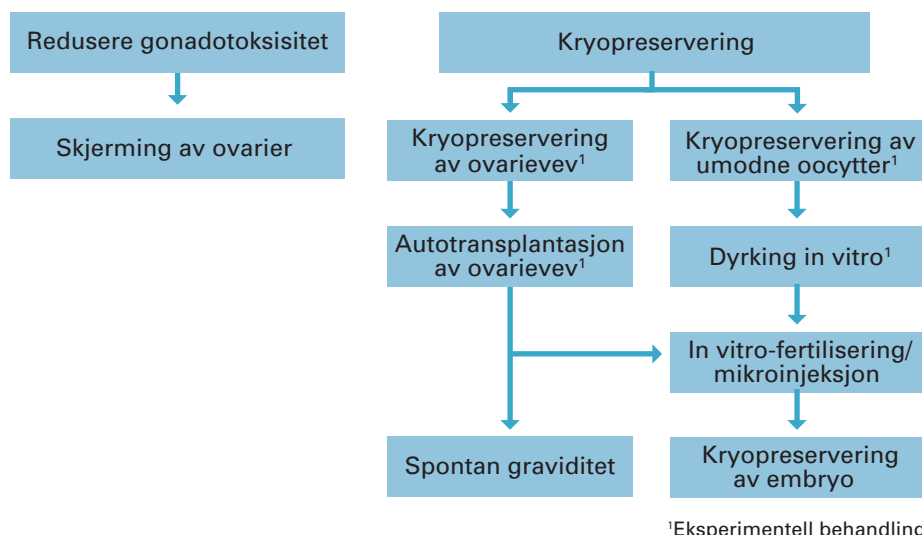
Risiko	Behandling
Høy risiko (≥ 80 %)	Strålebehandling av hele abdomen eller bekken på ≥ 6 Gy hos voksne kvinner, ≥ 15 Gy hos prepubertale, > 10 Gy hos postpubertale jenter
	Helkroppsbestråling
	Alkylerende kjemoterapi (bl.a cyklofosamid ≥ 7,5 g/m ² kvinner < 20 år)
	Høydose kjemoterapi med stamcellestøtte (HMAS)
	Protokoller ved behandling for lymfom som inneholder procarbacin: BEACOPP ¹ , cyklofosamid, vinkristin, procarbacin, prednison-dacarbacin (COPP), nitrogenmustard, vinkristin, procarbacin, prednison (MOPP)
Intermediær risiko (30–70 %)	Bestråling av hjernen ≥ 40 Gy
	Cyklofosamid, epirubicin, fluorouracil (FEC): 30–39 år
	Strålebehandling av hele abdomen eller bekken på 10–15 Gy hos prepubertale jenter, 5–10 Gy hos postpubertale jenter
	Cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednison (CHOP)
	Cisplatin
Lav risiko (< 20 %)	Bestråling av sentralnervesystemet ≥ 25 Gy
	Doksorubicin og/eller cyklofosamid hos kvinner 30–39 år
	Cyklofosamid, epirubicin, fluorouracil (FEC) hos kvinner < 30 år
	Doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dacarbacin (ABVD)
	Antrasykliner
	Cytarabin

¹ BEACOPP = bleomycin, vinkristin, cyklofosamid, doksorubicin, etoposid, procarbacin, prednison

bedre markør for ovarienes restaktivitet enn FSH-nivå og inhibin B-nivå (8).

Fertilitetsbevarende behandling av barn er fortsatt eksperimentelt, ettersom de tekniske aspektene er under utvikling og erfaringen med disse metodene mindre, også på verdensbasis. Slik behandling bør kun utføres ved spesialiserte klinikker og etter samtykke fra forenede (9). Noen alvorlige benigne sykdommer hos barn, for eksempel aplastisk anemi, talas-

semi, sigdcelleanemier, langerhanscellehistiocytose, hemofagocytisk lymfocytose, Wegeners granulomatose og Turners syndrom, vil også kunne medføre infertilitet på grunn av selve sykdommen eller gonadotoksisk behandling for grunnsykdommen. Derfor kan fertilitetsbevarende tiltak også være aktuelt ved slike sykdommer (10). I dag er dette et tilbud bare til de pasientene som får gonadotoksisk behandling for grunnsykdom-



Figur 1 Skjematisert oversikt over fertilitetsbevarende metoder for prepubertale jenter og kvinner som ikke kan utsette kreftbehandlingen

men, ikke til dem som har nedsatt fruktbarhet av kun grunnsykdommen i seg selv.

Figur 1 og figur 2 gir oversikt over aktuelle fertilitetsbevarende behandling for jenter og kvinner.

Embryokryopreservering

In vitro-fertilisering (IVF) og intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) er de eneste etablerte kliniske metoder for assistert befruktning i Norge. Disse kan kun tilbys kvinner som lever i et stabilt parforhold. Etter hormonstimulering blir modne oocytter høstet transvaginalt og befruktet i laboratoriet. Embryoer kan kryopreserveres for senere optining og settes tilbake i uterus når pasienten er blitt erklært frisk.

Kryopreserverte embryoer kan ifølge bioteknologiloven i dag oppbevares i inntil fem år. Nedfrysing av embryoer innebærer 2–6 ukers utsettelse av kreftbehandlingen, avhengig av kvinnens menstruasjonssyklus. En ny type stimuleringsprotokoll, igangsatt i lutealfasen, bidrar til at oocytter kan høstes i løpet av to uker (11). Den korte tidsrammen betyr at dette eventuelt kan gjøres før start av kreftbehandling.

Kryopreservering av modne oocytter

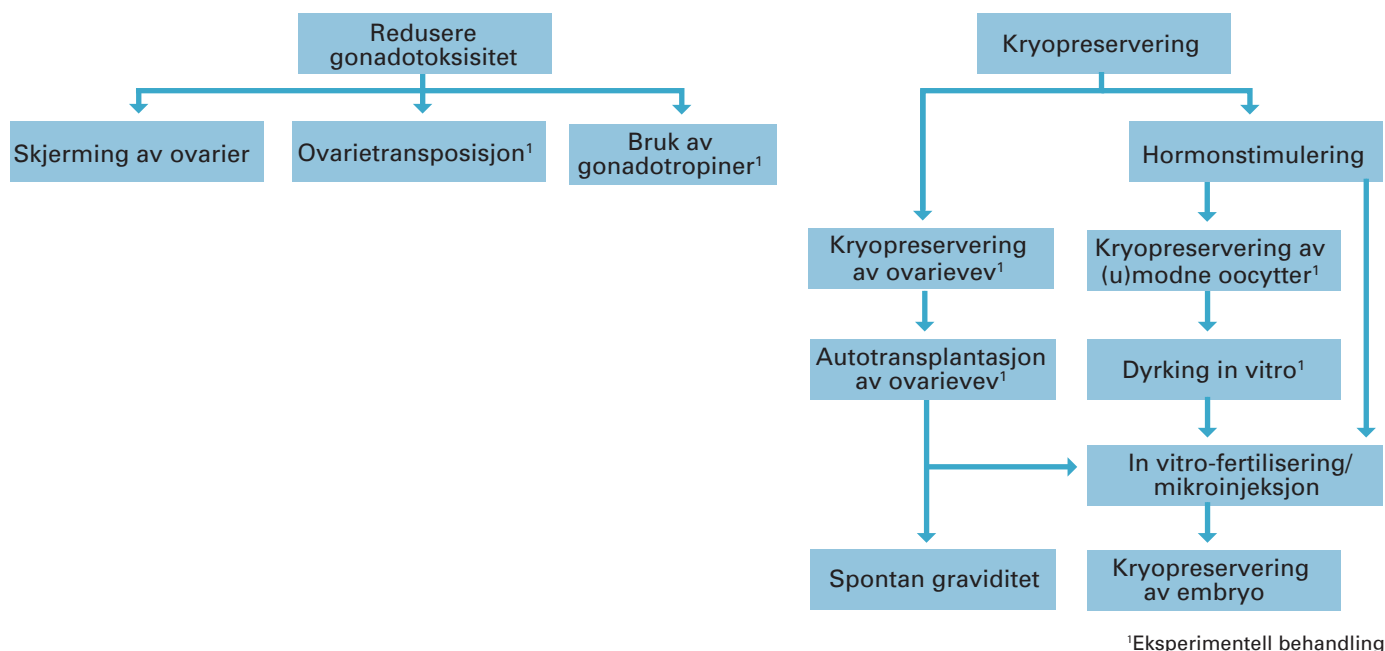
Nedfrysing av ubefruktede modne oocytter er et tilbud for kvinner som ikke lever i et stabilt partnerskap og for postpubertale jenter. Overlevelsesraten av oocytter etter nedfrysing har ved tradisjonelle frysemetoder, såkalt sakte frysing (på engelsk: slow freezing), gitt dårlige resultater ved optiningen.

Ultrarask nedfrysing, såkalt vitrifisering, er en ny metode der cellene kommer i «glassfase» uten skadelig intracellulær isdanning som ved sakte frysing. Oocyttenes fertiliseringsrate etter vitrifisering er nå sammenliknbar med ferske oocytter (12). Prosedyren innebærer imidlertid hormonstimulering av ovariene som ved vanlig in vitro-fertilisering og fører til at kreftbehandlingen må utsettes i minst to uker. Nedfrysing av modne oocytter ved hjelp av vitrifisering har vært gjort i blant annet Sverige siden 2005, men pga. begrenset erfaring er metoden ikke tatt i klinisk bruk her i landet foreløpig.

Kryopreservering av umodne oocytter

Vitrifisering av umodne oocytter kan i fremtiden også bli et tilbud til kvinner som ikke kan utsette kreftbehandlingen, kvinner uten partner, hormonreseptorpositive brystkreftpasienter og prepubertale jenter. Ulempen er at relativt få oocytter høstes og at nedfrysing av umodne oocytter for videre modning i laboratoriet etter optining kan være vanskelig. Fordelen er at dette innebærer bare mild eller ingen hormonstimulering, uten utsettelse av kreftbehandlingen, da oocytene også kan høstes i lutealfasen (13).

Kryopreservering og videre dyrking av umodne oocytter blir fortsatt ansett som eksperimentelt, men internasjonal forskning



Figur 2 Skjematisk oversikt over fertilitetsbevarende metoder for voksne kvinner som kan utsette kreftbehandlingen

viser lovende resultater. Metoden er foreløpig ikke tatt i bruk i Norge.

Bruk av GnRH-analoger

GnRH-analoger påvirker hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen enten ved plutselig massiv og kortvarig frigjøring av gonadotropiner eller ved å nedregulere GnRH-reseptorer og å hemme ovariets funksjon totalt ved langsiktig bruk. Hittil er det ikke samlet tilstrekkelig bevis til å kunne anbefale GnRH-analoger som en sikker prosedyre for fertilitetsbevarende behandling hos kreftpasienter. Flere studier er nødvendig.

Ovarietransposisjon

Transposisjon av ovariene kan benyttes separat eller samtidig med kryopreservering av oocytter eller ovarieev. Ovariene er meget følsomme for høydose strålebehandling, men også lavere doser over lengre tid kan forårsake redusert fertilitet eller prematur menopause. Før strålebehandling mot bekkenet kan ett eller begge ovariene ved laparoskopi eller laparotomi flyttes ut av bekkenet (14). Etter avsluttet behandling kan ovariene flyttes tilbake. Ved denne prosedyren er det dokumentert økt forekomst av ovariecyster og iskemi, og ovariene forflytter seg ofte tilbake før strålebehandlingen er fullført.

Ovarietransposisjon er et ikke-eksisterende behandlingstilbud in Norge i dag. Derimot blir all strålebehandling individuelt tilpasset, og pasientenes kjønnsorganer blir beskyttet både fra direkte og indirekte stråling ved hjelp av blyskjold og nøye utregnede effektive doser.

Kryopreservering og tilbaketransplantering av ovarieev

Nedfrysing av ovarieev fra kreftpasienter med tanke på senere tilbaketransplantering

er blitt utført siden 1996 (15). I Norge er øvre aldersgrense for nedfrysing 35 år, ut fra den naturlige reduksjon av oocyttereservoaret. Sannsynligheten for varig infertilitet skal være mer enn 50%. Ovarieev blir høstet ved hjelp av laparoskopi eller laparotomi hvor enten flere ovarieevsbiopsier eller et ovarium blir fjernet. Etter preparering blir små biter av ovariecortex kryopreservert. Etter remisjon kan vevsbiter tines opp og tilbaketransplanteres i det gjenværende ovariet eller i en laget lomme i peritoneum. Hormonstimulering er ikke nødvendig, og planlagt kreftbehandling kan dermed starte nesten umiddelbart. Behandlingen egner seg også for barn og for kvinner uten partner (16).

Prepubertale jenter er spesielt utsatt for stråleskade av uterus ved at vanlig vekst og utvikling hemmes, noe som kan gjøre det vanskelig å fullføre et fremtidig svangerskap. Før oppstart av strålebehandling mot bekkenet er det mulig å markere ovariene med klips under et laparoskopisk inngrep samtidig med uttak av ovarieev. Dette gjør det enklere å gjenfinne og skjermes ovariene under strålebehandlingen.

Autotransplantering av kryopreservert ovarieev egner seg ikke for pasienter med leukemi, ovariecancer eller arvelig brystkreft (BRAC1-2) på grunn av den økte risikoen for tilbaketransplantering av maligne celler etter remisjon (17). Noen krefttyper hos barn, slik som nevroblastom, Wilms' tumor, osteosarkom, Ewings sarkom, lymfom og ekstragenitalt rabdomyosarkom, krever spesiell aktsomhet fordi metastasering til ovariene ikke kan utelukkes. Denne risikoen bør derfor utredes og diskuteres på forhånd.

Det pågår flere studier for å forbedre teknikkene for videre dyrking av isolerte

umodne follikler fra ferskt eller nedfryst ovarieev frem til modne oocytter i den siste modningsfasen, slik at metastasering i ovarieev hos pasienter kan unngås (18). Nedfrysing av ovarieev fra barn ned i tre års alder er beskrevet, og dette er den hittil eneste fertilitetsbevarende metode som kan tilbys prepubertale jenter.

Norske erfaringer

I Norge er det kun Oslo universitetssykehus som tilbyr nedfrysing av ovarieev etter godkjenning fra Helsedirektoratet. Ovarieev fra 100 pasienter er frem til 2011 kryopreservert siden metoden ble tatt i bruk i 2004. Tilbaketransplantering er ennå ikke utført i Norge, men søknaden er godkjent av Helsedirektoratet. På verdensbasis finnes det flere hundre pasienter med nedfryst ovarieev, men bare en liten andel av disse har meldt seg for tilbaketransplantering. Fra Danmark er det rapportert ovarieevsnedfrysing fra omtrent 440 pasienter, retransplantering hos 16 og tre fødte barn, hvorav to barn født av samme kvinne (19). På verdensbasis er det født 15 levende barn fra ovarieev som har vært fryst, tint og deretter tilbaketransplantert (Claus Y. Andersen, personlig meddelelse).

Hittil har bare tre kvinner tatt kontakt med Oslo universitetssykehus for tilbaketransplantering av nedfryst ovarieev. Det at fertilitetsbevarende behandling fremdeles oppfattes som eksperimentelt, kan virke skremmende på mange som nylig er blitt diagnostisert med kreft. Pasienten må ha vært friskmeldt i minst fem år før tilbaketransplantering kan bli aktuelt. Økende samarbeid mellom Europa og USA om fertilitetsbevarende tiltak og forbedring av etablerte og utvikling av nye metoder er nå i gang.

Etiske og juridiske aspekter

Fertilitetsbevarende behandling tilbys jenter og unge kvinner før oppstart av gonadotoksisk kjemoterapi og stråleterapi. Metodene for bevaring av fertiliteten anses som eksperimentelle, unntatt embryonedfrysing. Praktiske, etiske og juridiske dilemmaer bør løses før start av behandling. Risiko for skade som følge av utsettelse av kreftbehandling, invasive inngrep, svekket allmenntilstand og tilbakeføring av kreftceller etter remisjon krever grundige vurderinger. Fordelene med eventuelle inngrep eller en aktiv beslutning om ikke å gripe inn bør veies opp mot ulemper på kort og på lang sikt.

«Gyldig samtykke» innebærer at det må være gitt av en informert, kompetent person og innhentet frivillig. Juridisk kompetanse krever at den som samtykker er i stand til å forstå informasjonen (7). I Norge er det foreldrene som gir samtykke for jenter under 18 år. En tverrfaglig tilnærming er nødvendig for å vurdere de praktiske og etiske sidene ved fertilitetsbevarende behandling. Det er viktig å huske at dette kan gi forbedret livskvalitet til langtidsoverlevende unge jenter, som er en stadig voksende gruppe.

Konklusjon

Jenter og unge kvinner med nylig diagnostisert kreft må forholde seg til mange spørsmål og avgjørelser vedrørende diagnosen. Dette gjelder blant annet behandling og behandlingsrelaterte bivirkninger, inkludert risikoen for infertilitet. Utviklingen innen reproduksjonsmedisin og fertilitetsbevarende behandlingsmetoder gir håp for mange fremtidige kreftoverlevende som er opptatt av å kunne få barn. Tverrfaglig samarbeid er nødvendig for å kunne formidle oppdatert informasjon og praktisk veiledning om fertilitet til kreftpasienter og deres pårørende.

Vi takker Gudvor Ertzeid, Nan B. Oldereid, Ritsa Storeng og Tom Tanbo for grundig gjennomlesing av manuskriptet.

Einar Stensvold (f. 1971)

er spesialist i pediatri og overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, med ansvar for pediatrisk hematologi/onkologi. Han er interessert i seneffekter hos barn og unge etter gjennomført behandling for kreft.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Henriette Magelssen (f. 1976)

har doktorgrad på fertilitet etter kreftbehandling. Hun holder på med spesialistutdanning i onkologi.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Irma C. Oskam (f. 1962)

er veterinær og har doktorgrad i reproduksjonsmedisin fra Norges veterinærhøgskole. Hun er ansatt som forsker og koordinator for fertilitetsbevarende behandling ved Seksjon for reproduksjonsmedisin ved Oslo universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Fosså SD. Medisinske problemer hos kreftoverlevende. I: Fosså SD, Loge JH, Dahl AA, red. *Kreftoverlevende*. Oslo: Gyldendal, 2009: 58–77.
2. Partridge AH. Fertility preservation: a vital survivorship issue for young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2612–3.
3. Helse- og omsorgsdepartementet. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi. (bioteknologiloven) LOV-2003-12-05-100. www.regjeringen.no [19.5.2011].
4. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M et al. Oogenesis in adult mammals, including humans: a review. *Endocrine* 2005; 26: 301–16.
5. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 121–55.
6. LIVESTRONG. The Lance Armstrong Foundation. www.livestrong.org [19.5.2011].
7. Wallace WHB, Barr RD. Fertility preservation for girls and young women with cancer: what are the remaining challenges? *Hum Reprod Update* 2010; 16: 614–6.
8. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG et al. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum Reprod* 2010; 25: 1282–7.
9. Cohen CB. Ethical issues regarding fertility pre-

servation in adolescents and children. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 249–53.

10. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 390–6.
11. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360–5.
12. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S et al. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008; 89: 1657–64.
13. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F et al. Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 566–71.
14. Bloemers MC, Portelance L, Legler C et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer. A case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31: 194–7.
15. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 519–35.
16. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update* 2010; 16: 617–30.
17. Meirou D, Hardan I, Dor J 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.
18. Telfer EE, McLaughlin M, Ding C et al. A two-step serum-free culture system supports development of human oocytes from primordial follicles in the presence of activin. *Hum Reprod* 2008; 23: 1151–8.
19. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS et al. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2010; 25: 1280–1.

Mottatt 31.1. 2011, første revisjon innsendt 31.3. 2011, siste revisjon 19.4. 2011, godkjent 19.5. 2011. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.