

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V07200499

Fertilitetsrådgivning af unge kvinder efter kræft

Kirsten Tryde Macklon¹, Anette Tønnes Pedersen^{1,2}, Elisabeth Clare Larsen¹ & Lotte Berdiin Colmorn¹

1) Fertilitetsklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet, 2) Gynækologisk Klinik, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

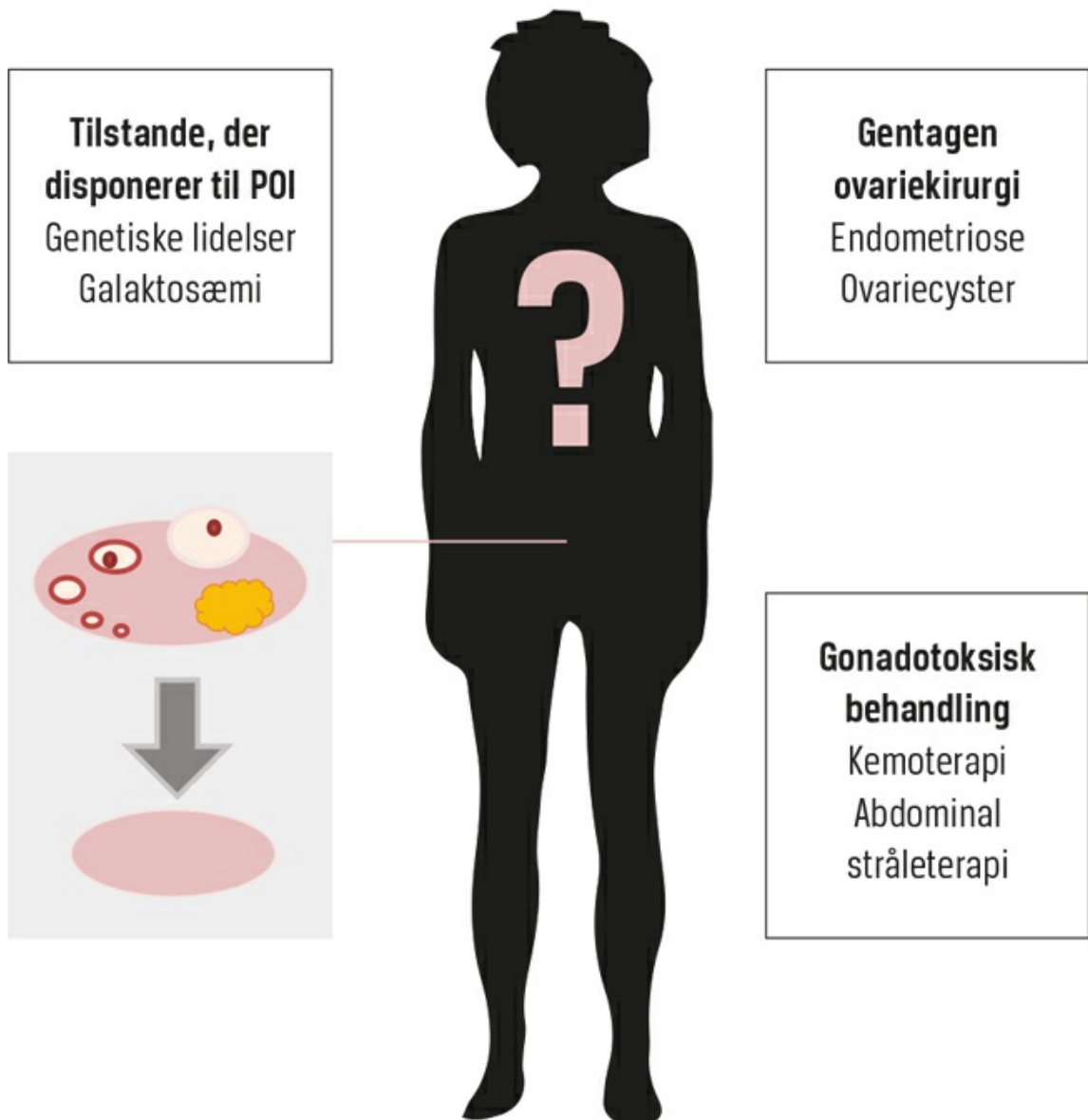
Ugeskr Læger 2020;182:V07200499

HOVEDBUDSKABER

- Yngre kvinder, der har været i behandling med kemo- eller stråleterapi, bør tilbydes fertilitetsrådgivning efterfølgende.
- Formålet med forløbet er at vurdere fertilitet og eventuelt planlægge en graviditet.
- Formålet er derudover at vurdere behovet for hormonsubstitution.

Hvert år diagnosticeres der i Danmark tiltagende flere kvinder med kræft. Således blev der i perioden 2014-2018 konstateret 4.887 nye tilfælde af brystkræft, som er en af de hyppigste kræftformer blandt kvinder, mod 3.418 nye tilfælde i perioden 1994-1998 [1]. Samtidig ses der en øgning i prævalensen, hvilket betyder, at flere og flere patienter lever med en eller flere kræftdiagnoser, hvorved andelen af patienter, som lever med bivirkninger af kræftbehandling øges. En alvorlig senfølge af kemoterapi og/eller abdominal stråleterapi hos præmenopausale kvinder er risikoen for infertilitet og præmatur menopause (**Figur 1**). Langt de fleste tilfælde af kræft ses hos den ældre befolkning, for hvem risikoen for infertilitet ikke længere er relevant. I 2018 blev der diagnosticeret 21.196 nye kræfttilfælde blandt kvinder i Danmark, af dem var 87 hos piger < 15 år og 1.576 hos kvinder < 40 år. Men for disse unge patienter vil tab af æg og dermed ovariefunktion være en alvorlig senfølge med store fysiske og psykologiske konsekvenser [2].

FIGUR 1 / Tilstande, der kan forårsage præmatur ovarieinsufficiens (POI).



Heldigvis er der i Danmark stort fokus på netop denne uønskede konsekvens af en ellers succesfuld kræftbehandling. Onkologer, hæmatologer, pædiatere og andre speciallæger, der behandler patienter med alvorlige, livstruende sygdomme, er opmærksomme på at få henvist deres patienter til en rådgivende samtale om fertilitetsbevaring inden påbegyndelse af kemoterapi eller anden behandling med risiko for at inducere tab af æg, og hvis der er tid, og patienten ønsker det, kan man iværksætte en fertilitetsbevarende behandling. For kvinder er der forskellige muligheder for at bevare fertiliteten [3]. Man kan udtage et ovarium og kryopræservere det, hvilket tilbydes på tre højtspecialiserede afdelinger i Danmark: Fertilitetsklinikken på Rigshospitalet, Fertilitetsklinikken på Odense Universitetshospital og Gynækologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital. Selve nedfrysningen og opbevaring af vævet er centraliseret til Reproduktionsbiologisk

Laboratorium på Rigshospitalet. Man kan også tilbyde in vitro-fertilisering med det formål at udtage æg, som herefter kan nedfryses ubefrugtede, hvilket er relevant for unge og enlige kvinder, eller man kan befrugte dem med partnerens sæd eller sæd fra en donor og nedfryse dem befrugtede.

For præpubertale piger er kryopræserving af ovarievæv den eneste mulighed for fertilitetsbevaring [4]. Samtidig med eller i stedet for nedfrysning af æg eller ovarievæv kan kvinderne tilbydes behandling med en gonadotropin-releasing-hormone-agonist såsom goserelin samtidig med kemoterapien, hvilket, i hvert fald hos patienter med brystkræft, synes at yde en beskyttende effekt på ovariet, om end mekanismen bag endnu ikke er klarlagt [5]. Endelig kan man, hvis der er planlagt stråleterapi i det lille bækken, overveje at flytte ovariet ud af strålefeltet.

Der er ingen tvivl om, at fertilitetsrådgivning før en gonadotoksisk behandling og eventuel fertilitetsbevaring er meget efterspurgt blandt unge kvinder i den fertile alder. For mange vil det at have »æg i banken« betyde, at de vil kunne komme igennem en kemoterapibehandling med færre bekymringer om deres fremtidige fertilitet [6]. At adressere risikoen for infertilitet og for præmatur menopause er derfor meget vigtigt, og heldigvis er de fleste læger og sygeplejersker med ansvar for kemoterapibehandling opmærksomme på dette og får henvist patienterne videre, når det er muligt og indiceret. Men i takt med at flere og flere piger og yngre kvinder har æg eller væv i fryseren, vokser behovet markant i disse år for opfølgning og rådgivning efter endt kræftbehandling [7].

DET FERTILITETSÅRÅDGIVENDE AMBULATORIUM PÅ RIGSHOSPITALET

På Fertilitetsklinikken på Rigshospitalet ses og rådgives der hvert år 60-70 nye patienter, inden de skal i behandling med kemoterapi eller stråleterapi. Disse piger og kvinder < 40 år skal typisk i behandling pga. en kræftsygdom, en hæmatologisk lidelse eller en anden alvorlig sygdom. Erfaringsmæssigt fylder bekymringer om fremtidig fertilitet meget hos yngre kvinder, der har overlevet en alvorlig sygdom. Samtidig har vejledning og tidlig behandling af præmatur ovarieinsufficiens (POI) stor betydning for både helbred og livskvalitet.

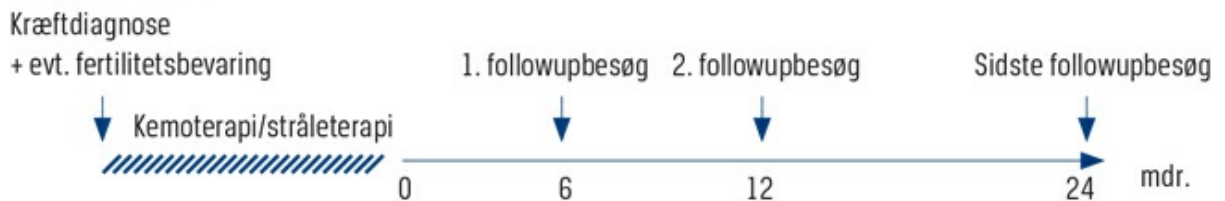
Tidligere var det kvindernes eget ansvar efter endt behandling at henvende sig til opfølgende rådgivning for at få vurderet deres ovariefunktion og fertilitet, og langt fra alle unge kvinder, praktiserende læger eller behandlingsansvarlige læger på sygehusene har været bevidste om muligheden for rådgivning eller vidst, hvor kvinden kunne henvises til med sin bekymring. På Rigshospitalets fertilitetsklinik er der derfor oprettet et nyt ambulatorium, hvor kvinderne allerede i forbindelse med deres første besøg forud for kemo- og/eller strålebehandling tilbydes en tid til opfølgende vurdering af deres ovariefunktion og fertilitet efter endt behandling. At have et sted, som kvinderne kan henvises til, har vist sig at dække et stort behov. Konceptet for fertilitetsrådgivning har længe eksisteret på Rigshospitalets fertilitetsklinik, der som den første af nu mange fertilitetsklinikker tilbyder rådgivning til unge kvinder og mænd uden nogen kræftanamnese, men med et ønske om at få vurderet deres fertilitet [8].

Hvornår og hvor ofte kvinder, der har overlevet en kræftsygdom, skal undersøges, kan diskuteres, men det er vigtigt, at det første besøg ikke ligger for tæt op ad afsluttet kemobehandling, da ovarierne typisk har en restitutionsfase på i hvert fald seks måneder, inden cyklus reetableres, og menstruationerne dermed (forhåbentlig) vender tilbage. Studier har vist, at der kan gå helt op til 24 måneder, inden menstruationen kommer igen efter endt kræftbehandling [9]. Når man skal vurdere ovariefunktionen, gør man det ved at tælle de antrale follikler ved en UL-skanning af ovarierne og ved at måle antimüllersk hormon i blodet. Begge markører er først til stede, når folliklerne er > 2 mm, dvs. når de er blevet rekrutteret og har startet deres modningsproces.

Figur 2 viser, hvordan et followupforløb for patienter med en tidligere kræftdiagnose er struktureret på Rigshospitalet. Som det fremgår, tilbydes hver kvinde i alt tre besøg efter endt behandling, og man regner med at

se 120 kvinder i ambulatoriet om året.

FIGUR 2 / Skema for followup hos tidligere patienter med kræft.



Ud over at måle ovariereserven og vurdere kvindens fertilitet tjener followupbesøget det vigtige formål at belyse en eventuel forekomst af POI med behov for hormonsubstitution (HRT). En vedvarende lav østrogenproduktion forårsager gynækologiske gener såsom recidiverende blærebetændelser, seksuelle problemer pga. tørre slimhinder og nedsat libido, uregelmæssige/manglende menstruationer og problemer af mere generel karakter såsom hedestigninger og svedeture, dårlig nattesøvn, ledsmerter, manglende energi samt depression. På den lange bane er de helbredsmæssige konsekvenser af POI øget risiko for osteoporose og tidlig hjerte-kar-sygdom [10, 11]. Alle disse senfølgevirkninger er vigtige at få diskuteret med kvinden, da hun oftest vil føle sig alene med sine symptomer. Hvis det skønnes indiceret, og hormonsubstitution ikke er kontraindiceret, bør man påbegynde og monitorere HRT-behandling.

Et andet og meget vigtigt formål med followupbesøget er at diskutere et eventuelt graviditetsønske med patienten. Herunder er det selvfølgelig meget vigtigt, at patientens sikkerhed og helbred indgår. Oftest har patienten allerede diskuteret en eventuel graviditet med sin stamafdeling, som vil have givet grønt lys til graviditet, men i tvivlstilfælde er det vigtigt at medinddrage stamafdelingen i et samarbejde på tværs af specialerne, så en graviditet kan planlægges bedst muligt, eller, hvis det skønnes kontraindiceret, frarådes. Har patienten fortsat ovariefunktion, vil hun oftest kunne opnå spontan graviditet, men det kan blive nødvendigt at anvende det kryopræservede ovarievæv og/eller de befrugtede eller ubefrugtede æg. Ved followupbesøgene kan man planlægge, hvordan og hvornår man bedst anvender det kryopræservede væv/æg. Om end vi tidligere har påvist, at det for omkring to tredjedele af kvinderne fra vores kohorte, som havde fertilitetsønske efter endt kræftbehandling, rent faktisk lykkedes at opnå graviditet uden fertilitetsbehandling [12], vil mange kræftoverlevende trods alt opleve vanskeligheder ved at realisere drømmen om et barn med store frustrationer til følge [13]. Vores håb er, at vi i tide i ambulatoriet kan adressere og planlægge en fremtidig graviditet, og dermed spare patienterne for en del bekymringer og frustrationer.

FREMTIDIGE VISIONER FOR DET FERTILITETS RÅDGIVENDE AMBULATORIUM

Om end den skadelige effekt af kemoterapi og stråleterapi på ovarierne er kendt [14], reterer der fortsat mange spørgsmål, der trænger til at blive belyst. Langtidspåvirkningen er f.eks. et område, vi ikke ved så meget om. I samarbejde med fertilitetsklinikkerne på Odense Universitetshospital og Regionshospitalet Skive samt Gynækologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital har vi derfor fået tilladelse til at oprette en landsdækkende database for således både retro- og prospektivt at indsamle data om diagnose, behandling, alder og andre faktorer, der kunne have betydning for fertiliteten. Med denne database er der basis for fremtidige langtidsfollowupstudier med piger og yngre kvinder, der har været i behandling for en kræftsygdom, med fokus på fertilitet og andre bivirkninger, der kan have relation til menopausegener, seksualitet og psykisk helbred.

Vores håb er endvidere, at det tilbud om fertilitetsrådgivning, der i øjeblikket eksisterer på Rigshospitalet, kan

implementeres på de andre fertilitetsklinikker, hvor man ser disse patienter, primært på Odense og Aarhus Universitetshospitaler, så tilbuddet bliver til alle danske kræftoverlevende. Sluttelig ønsker vi på længere sigt at oprette et tværfagligt samarbejde mellem diverse specialer såsom obstetrik, onkologi, hæmatologi, kardiologi, endokrinologi og psykologi med henblik på at optimere patienternes prækonceptionelle sundhed for at skabe de bedste forhold for graviditet, fødsel og et sundt barn.

KONKLUSION

Langtidsoverlevende af en kræftsygdom har et stort behov for followup pga. de uønskede bivirkninger, som en kræftbehandling kan have. For unge kvinders vedkommende er infertilitet og præmatur menopause en meget alvorlig bivirkning. Heldigvis er der i Danmark stor opmærksomhed på fertilitetsbevaring inden påbegyndelse af kemoterapi og/eller abdominal stråleterapi, og mange kvinder får inden behandlingen taget ovarievæv eller æg ud til senere brug. Men for mange er der ikke et followuptilbud efterfølgende på trods af, at behovet er der. På Rigshospitalets fertilitetsklinik tilbydes der et struktureret followupambulatorieforløb til disse kvinder med det formål at vurdere fertiliteten efter behandling samt diskutere, planlægge og eventuelt tilbyde hjælp til graviditet og/eller HRT.

KORRESPONDANCE: Kirsten Tryde Macklon. E-mail: kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk

ANTAGET: 28. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. december 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Fertility counselling of younger women after cancer treatment

Kirsten Tryde Macklon, Anette Tønnes Pedersen, Elisabeth Clare Larsen & Lotte Berdiin Colmorn

Ugeskr Læger 2020;182:V07200499

Girls and younger women of fertile age are at risk of infertility and premature ovarian insufficiency, if they have received chemotherapy or radiotherapy. While many are offered fertility preservation before treatment, many are left with a need for follow-up after treatment, which is pointed out in this review. At the fertility clinic at Rigshospitalet, Denmark, a follow-up clinic has been introduced for previous cancer patients with focus on reproductive health, including assessment of ovarian function, planning of future pregnancies and initiation of hormone replacement therapy if needed.

LITTERATUR

1. Nye kræfttilfælde i Danmark. Cancerregisteret 2018. https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft_-_cancerregisteret (16. dec 2019).
2. Ussher JM, Perz J. Threat of biographical disruption: the gendered construction and experience of infertility following cancer for women and men. *BMC Cancer* 2018;18:250.
3. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657-65.
4. Dalle JH, Lucchini G, Balduzzi A et al. [State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party \(PDWP\) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\) in Baden, Austria, 29-30 September 2015](#). *Bone*

Marrow Transplant 2017;52:1029-35.

5. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N J Med* 2015;372:923-32.
6. Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: a systematic review. *Cancer* 2015;12:3938-47.
7. Macklon KT, Fauser BCJM. The female post-cancer fertility-counselling clinic: looking beyond the freezer. *Reprod Biomed Online* 2019;39:179-80.
8. Hvidman HW, Petersen KB, Larsen EC et al. Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? *Hum Reprod* 2015;30:9-15.
9. Hamy AS, Porcher R, Cuvier C et al. Ovarian reserve in breast cancer: assessment with anti-Müllerian hormone. *Reprod Biomed Online* 2014;29:573-80.
10. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277-83.
11. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006;53:226-33.
12. 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.
13. Armuand GM, Wettergren L, Rodriguez-Wallberg KA et al. Desire for children, difficulties achieving a pregnancy, and fertility distress 3 to 7 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer* 2014;22:2805-12.
14. Meirrow D, Biederman H, Anderson RA et al. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:727-39.