

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05210409

# Fertilitetsbevaring

Lotte Berdiin Colmorn<sup>1</sup>, Stine Gry Kristensen<sup>2</sup>, Margit Dueholm<sup>3</sup> & Kirsten Tryde Macklon<sup>1</sup>

1) Fertilitetsklinikken, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Fertilitetsklinikken, Reproduktionsbiologisk Laboratorium, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V05210409

### HOVEDBUDSKABER

- Fertilitetsbevaring skal overvejes hos piger og yngre kvinder, der skal i en potentielt ovarieskadende behandling med kemo- eller stråleterapi.
- Nedfrysning af befrugtede eller ubefrugtede æg i forbindelse med in vitro-fertilisering er en mulighed.
- Nedfrysning af ovarievæv mhp. senere tilbagelægning kan især foretages hos piger og kvinder, der er i høj risiko for præmatur ovarieinsufficiens.

Behandling med kemo- eller stråleterapi kan medføre risiko for infertilitet og præmatur ovarieinsufficiens (POI) hos præpubertale piger og kvinder i den fertile alder. Risikoen for infertilitet medfører ofte bekymring og bør derfor adresseres i så god tid som muligt, og piger/kvinder, der er i særlig risiko, bør henvises til rådgivning om fertilitetsbevarende behandling hos en fertilitetsspecialist inden påbegyndelse af gonadotoksisk behandling [1, 2]. Dette foregår i Danmark med henvisning i kræftpakkeforløb på Rigshospitalet samt Aarhus og Odense Universitetshospital.

Ved fertilitetsbevarende rådgivning foretages der en individuel vurdering af risikoen for POI samt en vurdering af, om fertilitetsbevarende behandling kan tilbydes. Risikoen for infertilitet og POI afhænger af typen af kemoterapi, dosis, strålefelt, alder og patientens ovariereserve på behandlingstidspunktet.

Den største ovarielle skade ses efter behandling med alkylerende stoffer og abdominal stråleterapi, mens andre behandlinger har lille eller ingen indvirkning på ovariefunktionen (**Tabel 1**) [3, 4]. Den stråledosis, der skal til, for at medføre permanent sterilitet falder med alderen. Ovariefunktionen hos en tiårig ophører således ved doser på op mod 18 Gy og hos en 30-årig ved doser på op mod 14 Gy [5, 6]. Når uterus bestråles, risikeres der permanent skade på såvel endometriet som myometriet, hvilket kan forårsage øget risiko for graviditetstab og graviditetskomplikationer. Ved bestråling før puberteten er risikoen størst, og graviditet må frarådes ved direkte bestråling med doser > 25 Gy hos præpubertale piger og doser > 45 Gy hos voksne kvinder [7]. Kranial bestråling kan også medføre infertilitet ved påvirkning af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen, da doser > 30 Gy forårsager hypogonadisme hos de fleste [8].

**TABEL 1** Risiko for ovarieinsufficiens i relation til gonadotoksisk behandling. Modifieret efter [3].

	Risiko			
	høj: 80%	intermediær: 40-60%	lav: < 20%	meget lav/ ingen
KMT				
<i>Abdominal stråleterapi</i>	X			
Uterus, > 45 Gy				
Ovarier, 14-16 Gy				
<i>Brystkræft</i>				
30-40 år <sup>a</sup>		X		
< 30 år <sup>a</sup>			X	
ABVD til HD				X
<i>BEACOPP til HD</i>				
≥ 30 år	X			
< 30 år		X		
4-6 serier CHOP til non-HD			X	
<i>Varianter for lymfomgruppen</i>		X		
CHOEP				
R-CHOEP				
Akut leukæmi uden KMT			X	
CNS-tumorer, ofte 12 serier	X			

ABVD: kemoterapiregime ved behandling af Hodgkins lymfom som indeholder doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin; BEACOPP: kemoterapiregime ved behandling af Hodgkins lymfom som indeholder bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednison; CHOEP = cyclophosphamid, hydroxyrubicin/doxorubicin, vincristin, etoposid, prednisolon; HD = Hodgkins sygdom; R = rituximab; KMT = knoglemarvstransplantation.

a) Standard: 6-seriersbehandling med cyclophosphamid, epirubicin, paclitaxel.

En lav ovariereserve øger risikoen for infertilitet efter kemo- eller stråleterapi, og risikoen for infertilitet stiger med kvindens alder som følge af nedsat ovariereserve [9, 10]. Ovariereserven vurderes ved antallet af antrale follikler i ovariet ved UL-skanning og serumværdien af antimüllersk hormon (AMH) [11]. Hos kvinder < 30 år eller kvinder < 35 år med høj ovariereserve kan man således overveje at afstå fra fertilitetsbevarende behandling i tilfælde af planlagt lav til moderat risiko-kemoterapi, f.eks. hos kvinder, der har brystkræft eller Hodgkins lymfom, og skal i behandling med ABDV. Fertilitetsbevarende behandling før kræftbehandling tilbydes således i de fleste lande inklusive Danmark kun til kvinder op til 41 år pga. den aldersbaserede dårlige fertilitetsprognose hos ældre kvinder.

Patienter med kræft tilbydes naturligvis ikke fertilitetsbevarende tiltag, når det udgør en betydende helbredsrisiko. Afgørende betydning for tilbuddet af fertilitetsbevarende behandling er dissemineret sygdom, eventuelle kontraindikationer mod hormonbehandling samt tiden til påbegyndelse af gonadotoksisk behandling. Ligeledes vurderes forekomsten af svære sociale eller generelle helbredsproblemer i et omfang, der kontraindicerer en fremtidig graviditet (f.eks. forekomst af svær psykisk sygdom eller svært påvirket

hjerterfunktion). Desuden tilbydes fertilitetsbevarende behandling kun til piger/kvinder, der har god prognose og en forventet femårsoverlevelse på ca. 50% og derover, for at patienten skal kunne forventes at få gavn af de fertilitetsbevarende tiltag.

## KRYOPRÆSERVERING AF EMBRYONER ELLER OOCYTTER

In vitro-fertilisering (IVF) med nedfrysning af befrugtede (embryoner) eller ubefrugtede (oocytter) æg er førstevalg som fertilitetsbevaring på langt de fleste internationale klinikker, hvor man tilbyder fertilitetsbevaring til patienter med kræft. Det anbefales, at nedfrysning af såvel oocytter som embryoner bør tilbydes kvinder som en etableret mulighed for fertilitetsbevaring [12]. IVF kræver, at der er tid nok for kvinden til at gennemgå hormonstimulation og ægudtagning, hvilket som oftest strækker sig over en periode på to uger. Den hyppigste årsag til henvisning til fertilitetsrådgivning forud for en potentielt gonadotoksisk behandling er brystkræft, og lige netop for brystkræft gælder det, at der ofte er tid til en enkelt IVF-behandling eller to imellem operation og kemoterapi, dog ikke for patienter, der starter med kemoterapi. For andre kræftformer derimod kan det være, at intervallet fra diagnose til behandling er så kort, at man enten ikke kan nå at tilbyde noget eller må tilbyde kryopræserving af ovarievæv i stedet.

Standard for start i IVF-behandling er 2.-3. cyklusdag, men man kan sagtens påbegynde behandlingen på et vilkårligt tidspunkt i cyklus. Man har ikke kunnet påvise en forskel i antallet af aspirerede æg, hvad enten man påbegyndte behandling på det konventionelle starttidspunkt eller senere i cyklus [13]. Ligeledes kan man overveje, om der er tid til at køre to konsekutive IVF-behandlinger i samme cyklus, den såkaldte dobbeltstimulationsprotokol (DuoStim). Dermed kan antallet af udtagne æg øges, hvilket især er vigtigt hos kvinder med et forventeligt dårligt udbytte pga. en lav ovariereserve [14]. Hos kvinder med brystkræft suppleres der oftest med et antiøstrogen såsom tamoxifen eller letrozol under selve stimulationsbehandlingen for at nedsætte østradiolniveaet i blodet.

I Danmark må befrugtede æg opbevares til kvindens fyldte 46. år, og ubefrugtede æg må opbevares i lige så lang tid, hvis der er en medicinsk indikation herfor.

Succesraten efter oplægning af et befrugtet æg er i Danmark omkring 40% for graviditet og 25% for fødsel af et levende barn. Der er endnu ikke tal for succesraten ved anvendelse af ubefrugtede æg, da erfaringen savnes i Danmark, men tal fra store klinikker i udlandet tyder på samme succesrate ved anvendelse af såvel ubefrugtede som befrugtede æg.

Der foreligger endnu ikke evidens for, om kryopræserving af embryoner/oocytter giver højere graviditets- og fødselsrater end kryopræserving af ovarievæv.

## KRYOPRÆSERVERING AF OVARIEVÆV

Kryopræserving af ovarievæv kan tilbydes kvinder med moderat til høj risiko for POI (> 50%) og kvinder, hvor intervallet fra diagnose til onkologisk behandling er for kort til IVF-behandling og totalnedfrysning af oocytter eller embryoner [15]. For piger og unge kvinder < 18 år er kryopræserving af ovarievæv den eneste mulighed for fertilitetsbevaring. Kryopræserving af ovarievæv anbefales som udgangspunkt ikke til kvinder > 35 år [16], men kan overvejes, hvis IVF ikke er en mulighed, eller der ved individuel vurdering findes en ovariereserve, der overstiger den forventede alderssvarende ovariereserve baseret på serum-AMH [15].

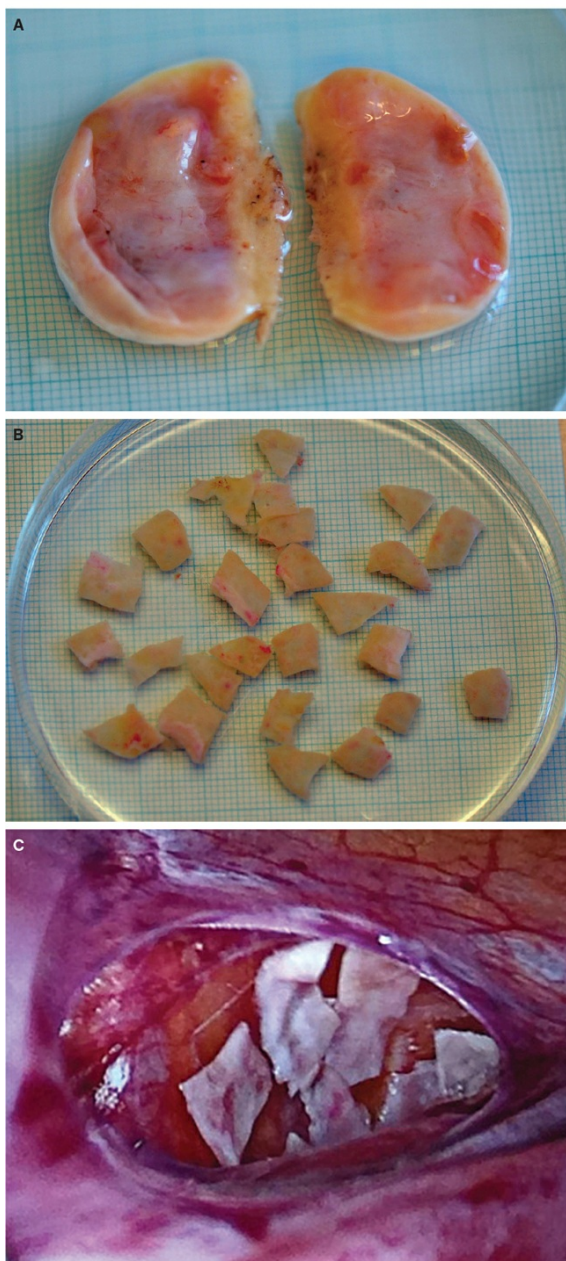
I de fleste lande er kryopræserving af ovarievæv centraliseret til et specialiseret vævscenter, mens selve rådgivningen og udtagningen af ovarievæv foretages på de henvisende lokalafdelinger og universitetshospitaler [17]. Studier har vist, at ovarievæv kan transporteres koldt i op til 22 timer før kryopræserving [18, 19], hvilket

giver patienter, som skal i akut onkologisk behandling, mulighed for at få fertilitetsbevaring uden at skulle forlade deres hjemsygehus. Udtagelse af ovariet kan, afhængig af kapaciteten på operationsgangen, planlægges og udføres fra den ene dag til den anden, og patienten kan påbegynde onkologisk behandling den efterfølgende dag. Som oftest gennemføres proceduren inden for en uge i tilfælde af maligne sygdomme, hvorimod patienter med ikkemaligne sygdomme har mere tid til planlægning af fertilitetsbevaring [20].

Ovarievæv udtages ved en laparoskopisk operation, hvorefter ovariets yderbark, som indeholder 90% af ovariets ægreserve, isoleres og nedfryses til  $-196^{\circ}\text{C}$  (Figur 1). Der er på nuværende tidspunkt ikke konsensus om, hvor meget ovarievæv der skal udtages og nedfryses. I Danmark fjerner man et helt ovarium, mens man på nogle klinikker i udlandet kun fjerner et halvt eller biopsier [16, 20, 21]. Hos de meget unge piger nedfryser man generelt et helt ovarie på grund af dets lille størrelse. I den nuværende kliniske praksis betragtes slow-freezing af humant ovarievæv som standardmetoden [12], hvorved en høj andel, 80-90%, af ægreserven overlever frysning og optøning [19].

I Danmark har kryopræserving af ovarievæv været et klinisk tilbud siden 1999, og til dato har mere end 1.300 danske piger og unge kvinder fået deres ovarievæv nedfrosset.

**FIGUR 1** Kryopræserving og autotransplantation af ovarievæv. Ovariet udtages laparoskopisk, hvorefter yderbarken isoleres (A) og fryses i mindre stykker (B). Ovarievævet kan efterfølgende transplanteres tilbage til det resterende ovarie eller til en intraabdominal peritoneallomme (C).



## RÅDGIVNING OG TILBUD OM FERTILITET TIL PATIENTER EFTER KRÆFTBEHANDLING

Efter endt kemoterapi kan patienterne tilbydes ny fertilitetsrådgivning [22]. Hvis patienten ikke har mistet sin ovariefunktion, vil den som regel være genetableret ca. et år efter endt behandling. På trods af et genetableret menstruationsmønster kan der dog være betydelig nedsat ovariefunktion. Ved uhonoreret graviditetsønske kan patienten/parret genhenvises til fertilitetsafdelingen med henblik på eventuelt tilbud om fertilitetsbehandling.

Hvis ovariefunktionen er på postmenopausalt niveau eller er så nedsat, at man ikke kan få æg til oplægning ved IVF-behandling, er den eneste mulighed for graviditet med egne æg, at der er foretaget kryopræserving (æg

eller væv) før kræftbehandlingen.

Hvis der er kryopræservede befrugtede eller ubefrugtede æg før kræftbehandlingen, kan disse oplægges efter optøning og eventuel befrugtning. Er der foretaget kryopræserving af ovarievæv, kan dette autotransplanteres.

Er der ikke foretaget kryopræserving, er den eneste mulighed donoræg. Anvendelse af donoræg har gode resultater, hvis livmoderen er normal.

## AUTOTRANSPLANTATION AF OVARIEVÆV

Kvinder, som udvikler POI efter gonadotoksisk behandling, kan tilbydes autotransplantation af kryopræservede ovarievæv. Dette foregår ved laparoskopi. Det kryopræservede ovarievæv ilægges straks efter optøning. Som regel transplanteres ovarievævet til det tilbageværende ovarium eller en intraabdominal peritoneallomme ved fossa ovarica [23] (Figur 1). Begge lokalisationer giver mulighed for spontan ovulation og graviditet. Man genetablerer ikke kun graviditetschancerne, men også ovarierens endokrine funktion. Studier har vist, at 95% af patienterne får genetableret hormonproduktionen efter autotransplantation [23, 24]. Ovarievævet bliver efter ilægningen revaskulariseret efter nogle dage, men indtil revaskulariseringen er genetableret, mistes op til 70-90% af ovarievævet fertilitetspotentiale som følge af iskæmi. Det tager oftest op mod seks måneder, før ovariefunktionen er genetableret. Der er ikke påvist sikker forskel i graviditetsrater efter, om vævet er lagt i en peritoneal lomme eller i ovariet [25].

Varigheden af vævets funktion er gennemsnitlig 4-5 år. Det kan vare i mere end ti år ved gentagne transplantationer [24, 26], men kan i nogle tilfælde have kort varighed. Det er derfor vigtigt, at man først tilbagelægger vævet ved graviditetsønske og ikke afventer spontan graviditet for længe. Derfor tilbydes der oftest fertilitetsbehandling, når der er etableret en god ovariefunktion. Kumulative graviditetsrater i forskellige centre og kohorter varierer fra 29% til 41%, og kumulative fødselsrater er angivet til 23-36% med en eksponentiel stigning i antal fødsler, fra den første blev rapporteret i 2004 [24, 27]. I 2017 var der på verdensplan født 130 børn, og ca. halvdelen af de opnåede graviditeter var spontane [24].

Succesraten ved autotransplantation af kryopræservede ovarievæv afhænger af kvindens alder og ovariereserve på behandlingstidspunktet samt af den tidligere gonadotoksiske behandling og mængden af transplanteret væv [28, 29]. Studier har vist, at graviditetschancen efter autotransplantation er lav hos kvinder, der var ældre end 35 år ved kryopræservingen [25, 29].

Generelt fraråder man kryopræserving af ovarievæv hos kvinder med dissemineret sygdom, da der ved autotransplantation af ovarievæv kan være en potentiel risiko for reintroduktion af maligne celler og herved recidiv via det transplanterede væv. Dette gælder specielt for patienter med leukæmi [30].

## KONKLUSION

Piger og yngre kvinder, der skal i en potentielt gonadotoksisk behandling, bør, hvis det er muligt, henvises til en fertilitetsrådgivende samtale med henblik på, om der skal tilbydes fertilitetsbevaring. Hvis der er tid, kan man tilbyde IVF med nedfrysning af ubefrugtede eller befrugtede æg. Hvis den gonadotoksiske behandling skal påbegyndes hurtigt, kan man tilbyde nedfrysning af ovarievæv. Dette er også den eneste mulighed, som piger kan tilbydes. Når patienten er blevet rask og har et graviditetsønske, kan man lægge stykker af det nedfrosne ovarievæv tilbage eller anvende de nedfrosne æg/embryoner. Der er indtil videre ikke evidens for, om den ene mulighed er bedre end den anden, hvad angår opnåede graviditeter og fødsler.



**Korrespondance** *Kirsten Tryde Macklon*. E-mail: [kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk](mailto:kirsten.louise.tryde.macklon@regionh.dk)

**Antaget** 12. august 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 29. november 2021

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V05210409

## SUMMARY

### Fertility preservation

Lotte Berdiin Colmorn, Stine Gry Kristensen, Margit Dueholm & Kirsten Tryde Macklon

Ugeskr Læger 2021;183:V05210409

Fertility preservation should be considered in girls and young women faced with a potentially gonadotoxic treatment such as chemotherapy. IVF can be performed with the aim to collect and freeze the oocytes, or ovarian tissue can be cryopreserved and transplanted back to the patient at a later stage. Whichever method is chosen depends upon the age of the patient, the gonadotoxicity of her treatment and the time frame. It is important to refer young cancer patients to fertility preservation counselling before treatment starts, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001.
2. Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT et al. European recommendations for female fertility preservation (EU-REFER): a joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;138:233-40.
3. Schüring AN, Fehm T, Behringer K et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:241-55.
4. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7:535-43.
5. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1304-12.
6. Wallace WH, Thomson AB, Saran F et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:738-44.
7. Teh WT, Stern C, Chander S et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014;2014:1-7.
8. Crowne E, Gleeson H, Benghiat H et al. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:568-76.
9. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril* 2013;99:477-83.
10. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW et al. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:3404-11.
11. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-71.
12. The ESHRE guideline on female fertility preservation [www.eshre.eu/guidelines](http://www.eshre.eu/guidelines) (5. maj 2021).
13. Marklund A, Eloranta S, Wikander I et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish

- multicenter study. *Hum Reprod* 2020;35:929-38
14. Kuang Y, Chen Q, Hong Q et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014;29:684-91.
  15. Dansk Fertilitetselskab. Fertilitetsbevaring ved malign sygdom, 2021. <https://fertilitetselskab.dk/wp-content/uploads/2021/04/Fertilitetsbevaring-22FEB2021.pdf> (5. maj 2021).
  16. von Wolff M, Germayer A, Liebenthron J et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. II: Fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:257-67.
  17. von Wolff M, Andersen CY, Woodruff TK, Nawroth F. FertiPROTEKT, Oncofertility Consortium and the Danish Fertility-Preservation Networks – what can we learn from their experiences? *Clin Med Insights Reprod Health* 2019;13:1179558119845865.
  18. Liebenthron J, Montag M, Reinsberg J et al. Overnight ovarian tissue transportation for centralized cryobanking: a feasible option. *Reprod Biomed Online* 2019;38:740-9.
  19. Kristensen SG, Liu Q, Mamsen LS et al. A simple method to quantify follicle survival in cryopreserved human ovarian tissue. *Hum Reprod* 2018;33:2276-84.
  20. Kristensen SG, Pors SE, Poulsen LC et al. Time from referral to ovarian tissue cryopreservation in a cohort of Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:616-24.
  21. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12:519-35.
  22. Macklon KT, Pedersen AT, Larsen EC, Colmorn LC. Fertilitetsrådgivning af unge kvinder efter kræft. *Ugeskr Læger* 2020;182:V07200499.
  23. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561-70.
  24. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657-65.
  25. Dueholm Hjorth IM, Kristensen SG, Dueholm M, Humaidan P. Reproductive outcomes after in vitro fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian tissue. *Fertil Steril* 2020;114:379-87.
  26. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod* 2015;30:2838-45.
  27. Shapira M, Dolmans MM, Silber S, Meirou D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertil Steril* 2020;114:388-97.
  28. Demeestere I, Simon P, Emiliani S et al. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update* 2009;15:649-65.
  29. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018;109:478-85.
  30. Dolmans MM, Masciangelo R. Risk of transplanting malignant cells in cryopreserved ovarian tissue. *Minerva Ginecol* 2018;70:436-43.