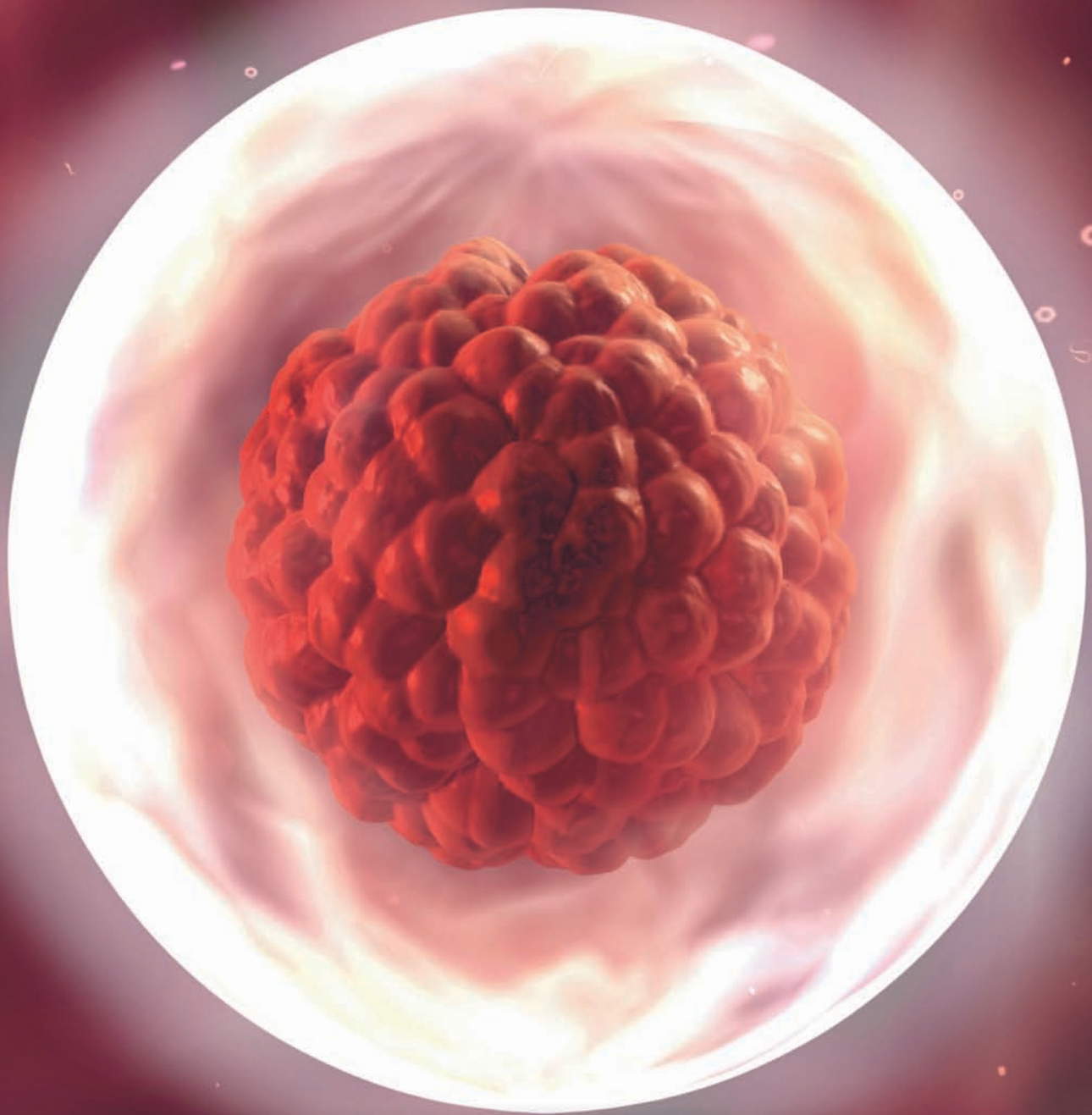




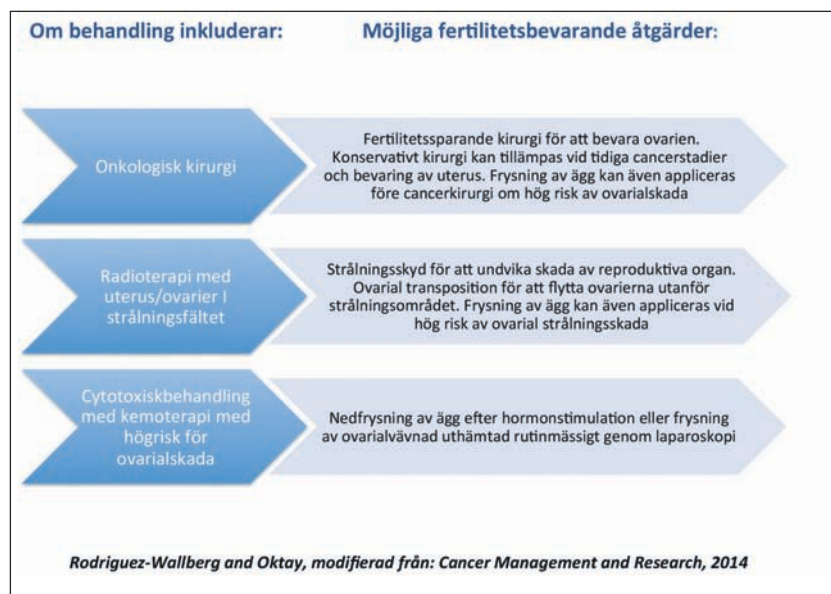
Fertilitet tillbaka efter  
cancerbehandling genom  
retransplantation av  
äggstocksvävnad

Minst var tredje person i Sverige kommer att få en cancerdiagnos under sin livstid. Infertilitet efter cancerbehandling ger försämrad livskvalité. Därför satsas det nu på att utveckla fertilitetsbevarande åtgärder. **Kenny Rodriguez-Wallberg**, Docent, överläkare, Reproduktionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset och Avdelningen för Onkologi-Patologi Karolinska Institutet, Stockholm, berättar om den senaste forskningen.

**D**ata från år 2010 visar att 1845 patienter som fick en cancerdiagnos i Sverige under detta år tillhörde de yngre grupperna, tonåringar och unga vuxna, 15 - 39 år.<sup>1</sup> Tack vare de förbättringar som skett i cancerbehandling under de senaste decennierna är chans till bot allt större och flera cancerpatienter överlever, särskilt de som tillhör de yngre patientgrupperna<sup>2</sup>. Att ha blivit infertil efter cancerbehandling har vid uppföljning av långtidsöverlevare upplevts som en stor saknad. Infertilitet som bestående men efter cancerbehandling har erkänts som orsak till en försämrad livskvalité hos canceröverlevare<sup>3</sup>. Åtgärder för att bevara livskvalité hos canceröverlevare står därför nu i fokus, och man har särskilt utvecklat dem som riktar till att bevara fertiliteten<sup>4</sup>.

Fertilitetsbevarande åtgärder, "fertility preservation" på engelska, är en modern disciplin. Kunskapen om reproduktionsmedicin och assisterad reproduktionsteknik används inom ramen för maligna sjukdomar i första hand, men även vid benigna tillstånd för att skapa möjligheter till att få genetiskt relaterade barn senare i livet, i fall behandling orsakar sterilitet<sup>5</sup>. De första internationella riktlinjerna för bevarande av fertilitet hos patienter med cancer gavs ut

#### FERTILITETSBEVARANDE ÅTGÄRDER



Beroende på vilken behandling patienten får kan olika fertilitetsbevarande åtgärder erbjudas.

redan 2006 av ASCO<sup>6</sup> och dessa uppdaterades 2013<sup>7</sup>. I originalpublikationen, 2005, reviderade expertpanelsarbetsgruppen 1675 tillgängliga artiklar om fertilitetsbevarande åtgärder och identifierade samtliga arbeten som rapporterade fertilitetsresultat. Gruppen kunde presentera evidens-baserade riktlinjer, vilka gäller fortfarande, och artikeln re-

kommenderas att läsa. Den vanligaste indikationen för fertilitetsbevarande åtgärder inkluderar systemisk cancerbehandling med cytostatika, men även onkologisk kirurgi och regional radioterapi kan innebära risker för infertilitet för båda könen, särskilt om reproduktiva organ, befinner sig i strålningsområdet<sup>8</sup>, (Figur 1.)

#### FERTILITETSBEVARANDE ÅTGÄRDER

| Publikationsår | Artiklar om vuxna                                                                                              | Artiklar om barn |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1990-1995      |                                                                                                                |                  |
| 1995           | 1 artikel (om spermienedfrysning för män)                                                                      |                  |
| 1996           | 18 artiklar (varav cirka hälften om fertilitetssparandekirurgi för kvinnor, och hälften om spermienedfrysning) |                  |
| 1997-1999      | 34                                                                                                             | 9 rörande barn   |
| 2000           | 24                                                                                                             | 7                |
|                | Första rapport av retransplantation av fryst upptinad ovarievävnad <sup>17</sup>                               |                  |
| 2001           | 30                                                                                                             | 12               |
| 2002           | 25                                                                                                             | 7                |
| 2003           | 36                                                                                                             | 9                |
| 2004           | 47                                                                                                             | 13               |
|                | Första rapport om barn fött efter retransplantation <sup>18</sup>                                              |                  |
| 2005           | 66                                                                                                             | 16               |
| 2006           | 68                                                                                                             | 18               |
| 2007           | 79                                                                                                             | 23               |
| 2008           | 113                                                                                                            | 23               |
| 2009           | 127                                                                                                            | 32               |
| 2010           | 163                                                                                                            | 39               |
| 2011           | 195                                                                                                            | 48               |
| 2012           | 281                                                                                                            | 71               |
| 2013           | 284                                                                                                            | 59               |
|                | Sammanställning av 30 barn födda efter retransplantation av äggstocksvävnad <sup>13</sup>                      |                  |
| 2014           | 258                                                                                                            | 50               |

Tabell 1. Antal publikationer funna genom PubMed med nyckelorden: Cancer och fertility preservation.

De senaste åren har bevarande av fertilitet börjat märkas som en del av cancervården. En ökande forskning och ett intresse för medicinska och vårdvetenskapliga discipliner i fertilitetsbevarande åtgärder, syns i en kontinuerlig ökning av antal publikationer om både vuxna patienter och även barn (Tabell 1).

#### ASSISTERAD REPRODUKTIONSTEKNIK I FERTILITETSBEVARANDE SYFTE

Assisterad reproduktion erbjuds i Sverige i offentlig regi. Frysning av gameter, spermier eller ägg, embryon eller gonadvävnad för fertilitetsbevarande behandlingar är möjliga att erbjuda när en medicinsk indikation finns<sup>9</sup>. Vår forskning har dock visat att tillgång till fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor i Sverige är mer begränsad än för män<sup>10</sup>. Möjliga förklaringar är att fertilitetsbevarande åtgärder för män är i stort sätt okontroversiella. Män har oftast mogna spermier i ejakulatet. Det är klart bevisat att frysning av spermier och användning av dem i fertilitetsbe-

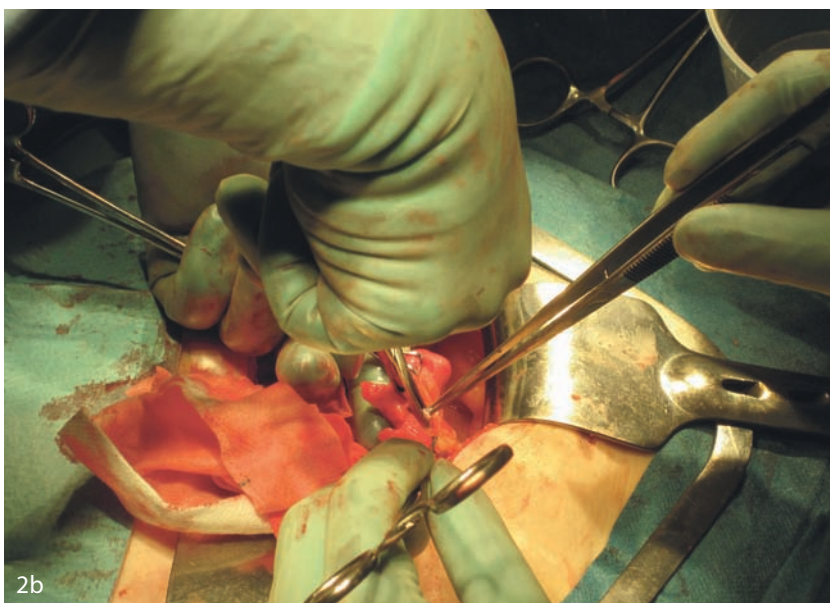
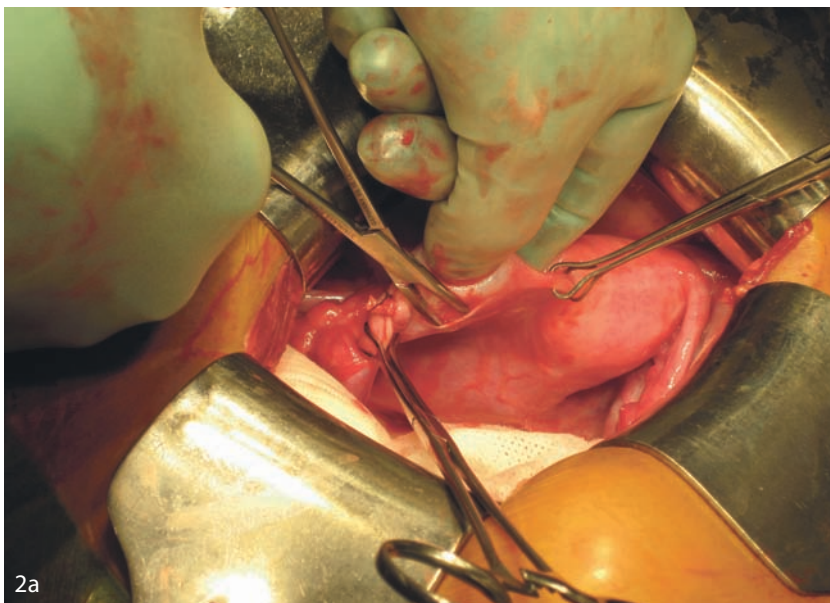
*”Det finns hopp om utveckling av metoden för odling av ovarialvävnad in vitro, och dessa pågår på flera centra i världen.”*

handlingar är effektiva. Många barn har fötts efter dessa åtgärder<sup>8</sup>.

För kvinnor är situationen annorlunda. Den kvinnliga äggreserven består av mycket omogna ägg som finns i äggstockarna sedan födseln. Dessa ägg går inte att befrukta direkt. Efter puberteten växer och utvecklas en växande kohort av folliklar i början av varje menstruationscykel, men den resulterar endast i ett ägg som mognar och ägglossas. De resterande äggen i kohorten går i atresi.

För att fler befruktningsdugliga ägg ska kunna utvecklas under samma tidsperiod kan man använda konstgjord hormonell behandling. Det praktiseras rutinmässigt vid provrörsbefruktningsbehandling, (in-vitro fertilisering, IVF). Denna hormonella farmakologiska be-

handling stödjer hela follikelkohorten och de fysiologiska mekanismer som urskiljer utveckling av en enda follikel blir verkningslösa. Fler ägg kan växa till moget stadium och tas ut. Kvinnor med partner har länge erbjudits denna möjlighet i fertilitetsbevarande syfte, och äggen har kunnat befruktas genom IVF och bli nedfrysade som embryon. Eftersom denna metod är etablerad sedan 1980-talet och dess effektivitet är hög, har frysning av embryo erbjudits i fertilitetsbevarande syfte under mer än 20 år<sup>8</sup>. Äggen kan även frysas ned obefrukta, men utvecklingen av denna metod utvecklades långsammare och metoden är effektiv sedan mindre än 10 år tillbaka. Äggfrysning blev erkänd som en etablerad metod 2013<sup>7</sup>.



Replantation av ovarievävnad

#### FRYSNING AV OVARIEVÄVNAD

Många kvinnliga patienter har dock inte möjlighet att genomgå hormonell stimulation innan den onkologiska behandlingen startas, eftersom ovarial stimulering tar cirka två veckor. För dem är enda möjligheten att frysa ner helt omogna ägg, i den kortikala ovarievävnad där de befinner sig. Frysningssmetoden har visat goda resultat genom bevarandet av samtliga vävnadskomponenter och kan rädda ett högt antal ägg. För att återfå fertiliteten är det nödvändigt att retransplantera ovarievävnaden tillbaka i kroppen så att äggen kan uppnå mognadsstadier som gör dem befruktningsdugliga<sup>11</sup>.

I nuläget betraktas nedfrysningen av ovarievävnad i fertilitetsbevarande syfte fortfarande som experimentell<sup>7</sup>. Samtliga internationella rekommendationer understryker att kliniskt etablerade metoder ska tillämpas i första hand, om möjligheten finns. Därför praktiseras nedfrysning av ovarievävnad i stort sätt bara vid avsaknad av tid för stimulering och vid komplicerade fall där kontraindikation finns för att genomgå hormonell stimulering eller äggplockning. Metoden är också den enda som kan erbjudas mycket unga pre-pubertala flickor<sup>12</sup>. Samtliga internationella experter erkänner att även om metoder för nedfrysning är utvecklade, så är metoderna för trans-

plantation fortfarande under utveckling och mindre än 40 barn i världen har fötts efter retransplantation av nedfryst ovarievävnad under de senaste 10 åren<sup>13</sup>.

På flera reproduktivmedicincentra i Europa, USA, Australien, Israel och Asien har kliniska program för fertilitetsbevarande åtgärder etablerats. De flesta har också börjat publicera rapporter om sin erfarenhet med ovarievävnadsfrysning och transplantation. Data tyder dock på att även om många kvinnor har genomgått nedfrysning i världen, har endast en mindre proportion använt den frysta vävnaden för retransplantation<sup>13</sup>. Möjligtvis finns det genomförda transplantationer som inte har rapporterats och därför är det i nuläget mycket svårt att skatta den riktiga effektiviteten av metoden.

En av de mest utvecklade programmen i Norden finns på Rigshospitalet i Köpenhamn, där den största gruppen kvinnor som återfått fertiliteten efter retransplantationsingreppet har rapporterats<sup>14,15</sup>. I Sverige finns utvecklade program för fertilitetsbevarande åtgärder i samtliga reproduktionsmedicinavdelningar på universitetssjukhusen och varje landsting har möjlighet att ange riktlinjer och gällande regelverk. Både i Norge och Danmark är programmen nationella och centraliserade. På Karolinska Universitetssjukhuset där programmet har funnits i snart 20 år, har kvinnor som valt att frysa äggstocksvävnad tillhört de yngre gruppkategorierna. Huvudanledning till att man har valt denna metod inkluderar att cancerbehandlingen kunde initieras direkt, men en mindre grupp kvinnor har valt metoden för att man inte önskat att genomgå hormonell stimulation eller transvaginal äggplockning. Äggstocksvävnaden kan med fördel bli uthämtad genom ett minimalt invasivt laparoskopiskt ingrepp som kan planeras inom bara några dagar.

#### FÖRSTA BARNET FÖTT I SVERIGE EFTER RETRANSPLANTATION AV ÄGGSTOCKSVÄVNAD

På Karolinska sjukhuset har vi nyligen lyckats få det första barn som fötts efter retransplantation av äggstocksvävnad i Sverige. Fallet har nyligen rapporterats<sup>16</sup>. Vår erfarenhet är i nuläget begränsad till ett fåtal kvinnor som har genomgått transplantation och har återfått ovarie-

funktion. Bild 2 visar hur vävnaden som ska ta emot transplantatet förbereds intraoperativt genom att öppna en peritoneal ficka (Bild 2a) för att insätta de små fragmenten av ovariekortext som har varit nedfrysade under lång tid, oftast flera år, och som nu har tinats upp för att bli re-transplanterat (Bild 2b).

Frysning av ovarievävnad tillämpas särskilt för unga kvinnor och flickor eftersom de har ett högt antal folliklar i sina ovarier, och därför förväntas metoden vara mer effektiv hos dem. Hos unga pre-pubertala flickor är dessutom denna metod den enda som kan praktiseras. Vävnaden behöver bli re-transplanterad in i kroppen för att återfå funktionalitet och tillåta utmognad av ägg som kan bli befruktbara. Hos patienter med hematologiskt spridd sjukdom vid tiden för nedfrysning av äggstocksvävnad kommer re-transplantation av gonadal vävnad inte att kunna bli aktuell på grund av risken för re-introduktion av maligna celler i samband med gonadal vävnadstransplantation.

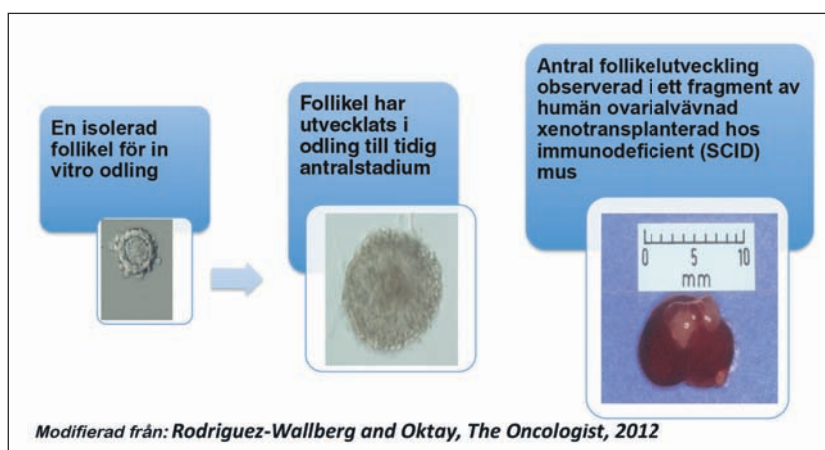
Det finns hopp om utveckling av metoden för odling av ovarialvävnad in vitro, och dessa pågår på flera centra i världen. Metoden är dock inte färdigutvecklad ännu.

Patienter bör bli korrekt informerade om att nedfrysningen erbjuder en chans för framtiden, men att metoderna fortfarande behöver utvecklas och några av dessa inklusive transplantationsprocedurer är i experimentellt stadium.

## REFERENSER

1. Socialstyrelsen, Cancer i siffror. 2011: Stockholm
2. Cancer i siffror 2013, Socialstyrelsen & Cancerfonden
3. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Brin-gelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and expe-riences. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):697-709.
4. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA. State of fertility preservation for cancer survi-vors. *American Society of Clinical Onco-logy, ASCO News and Forum letter* 2009 (April):14-15.
5. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of can-cer treatment: impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2012; 732:1-8.

## FRAMTIDA MÖJLIGHETER



Figur 3. Fragment av ovarialvävnad kan bli nedfrysade för senare in vitro odling av ägg. I bilden illustreras både in vitro odling av ovarialfolliklar och xeno-transplantation. Båda forsknings-metoderna har målet att erhålla mogna ägg utanför kroppen. Dessa metoder behöver utvecklas vidare och ingen metod är ännu tillräckligt framgångsrik för att användas kliniskt.

6. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Bren-nan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24 (18), 2917-31.
7. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wal-lace WH, Oktay K. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
8. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014 Mar 4;6:105-17.
9. Rodriguez-Wallberg KA, Borgström B, Ho-vatta O. [Preserved fertility despite disease with a risk of infertility in young age]. *The Swedish Medical Journal (Lakartidningen)* 2014 Apr 29-May 13;111(18-19):796-8.
10. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, Lampic C. Sex differences in fertility-re-lated information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2147-53.
11. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryo-preservation and transplantation. *Best Prac-tice & Research Clinical Obstetrics & Gynae-cology*, 2012a Jun;26(3):391-405.
12. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility Preservation Medicine: Options for Young Adults and Children with Cancer. *J Pediatric Hematol Oncol*, 2010 Jul;32(5):390-6.
13. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restora-tion of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplanta-tion. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1503-13.
14. Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Ras-mussen PE, Loft A, Byskov AG, Andersen AN, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online*. 2011 Feb;22(2):162-71.
15. Andersen CY, Kristensen SG, Greve T, Schmidt KT. Cryopreservation of ovarian tis-sue for fertility preservation in young fema-le oncological patients. *Future Oncol*. 2012 May;8(5):595-608.
16. Rodriguez-Wallberg KA, Karlström PO, Rezapour M, Castellanos E, Hreinsson J, Ras-mussen C, Sheikhi M, Ouvrier B, Bozóky B, Olofsson JI, Lundqvist M, Hovatta O. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Dec 24.
17. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked au-tologous ovarian tissue. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1919.
18. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Ja-doul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Mad-rid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreser-ved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 Oct 16-22;364(9443):1405-10.

