

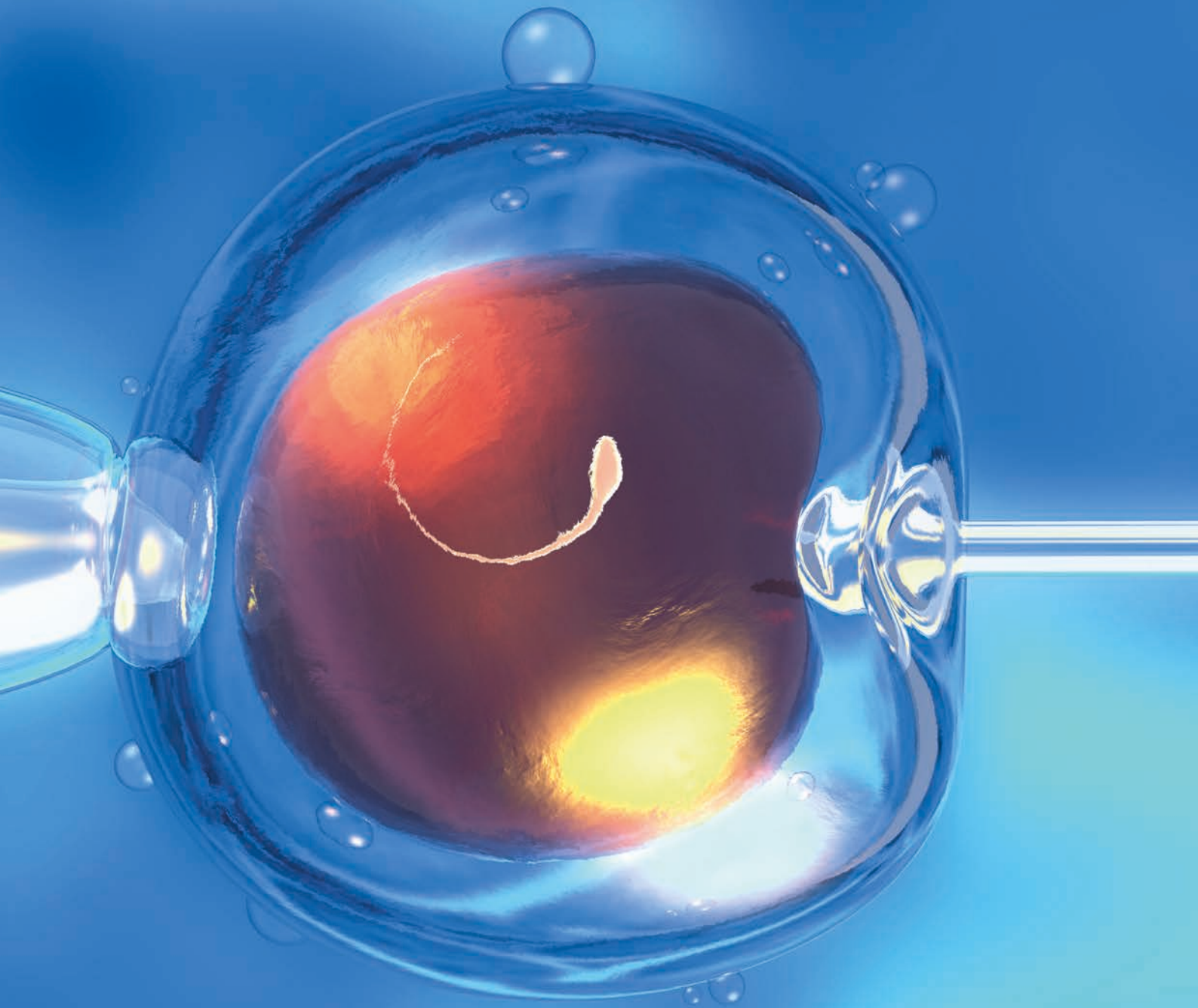
# Fertilitetsbevarande med **HORMONSTIMULERING** – ingen ökad risk för återfall i bröstcancer

Kvinnor som fick hormonstimulering som fertilitetsbevarande behandling drabbades inte av återfall i bröstcancer oftare än kvinnor som inte fick denna behandling. De positiva resultaten från en ny studie kan komma att påverka de kliniska riktlinjerna för unga cancerpatienter som önskar bevara sin fertilitet. Det skriver **Kenny Rodriguez-Wallberg**, forskare och universitetslektor vid Karolinska Institutet i en redogörelse för studien som i slutet av 2017 publicerades i tidskriften *Breast Cancer Research and Treatment*.

I Sverige drabbas årligen cirka 2 000 unga patienter av cancer<sup>1</sup>. Samtidigt har chansen att bota cancer ökat de senaste årtiondena och vi har fått allt fler överlevare<sup>2-4</sup>. Dock kommer många av dessa personer att utveckla en för tidig gonadinsufficiens som biverkan av kemo- eller radioterapi och riskerar därmed att bli infertila.

Infertilitet efter cancerbehandling har beskrivits av många canceröverlevare som en sorglig och allvarlig skada, som påverkar deras livskvalitet negativt<sup>5-9</sup>. Därför står interventioner för att bevara chanser till fertilitet i framtiden nuförtiden i fokus. I Sverige och internationellt har dessa överlevnadsfrågor hittat en plats även i flera vårdprogram för behandling av cancer hos unga och hos barncancerpatienter. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har initierat ett arbete för att främja att dessa åtgärder kommuniceras och genomförs likvärdigt över hela landet<sup>10</sup>.

De första internationella riktlinjerna för bevarande av fertilitet hos patienter med cancer gavs ut redan 2006 av American Society of Clinical Oncology, ASCO<sup>11</sup> och dessa uppdaterades 2013<sup>12</sup>. Termen ”Fertilitetsbevarande åtgärder”, eller ”fertility preservation” på engelska, beskriver ett modernt medicinskt fält där kunskapen om reproduktionsmedicin och assisterad reproduktionsteknik används inom ramen för olika kliniska tillstånd men även maligna sjukdomar, för att skapa möjligheter för att få genetiskt egna barn senare i livet<sup>11</sup>. I originalpublikationen från ASCO 2006, reviderade en internationell expertarbetsgrupp 1 675 artiklar tillgängliga fram till 2005 om fertilitetsbevarande åtgärder och identifierade samtliga arbeten som rapporterade fertilitetsresultat. Gruppen kunde presentera evidensbaserade riktlinjer, vilka gäller fortfarande. Den vanligaste indikationen för fertilitetsbevarande åtgärder är systembehandling



med cytostatika på grund av cancer, men även onkologisk kirurgi och strålbehandling över reproduktionsorganen, särskilt om gonaderna befinner sig direkt i strålningsfältet<sup>13</sup>, Figur 1<sup>14</sup>.

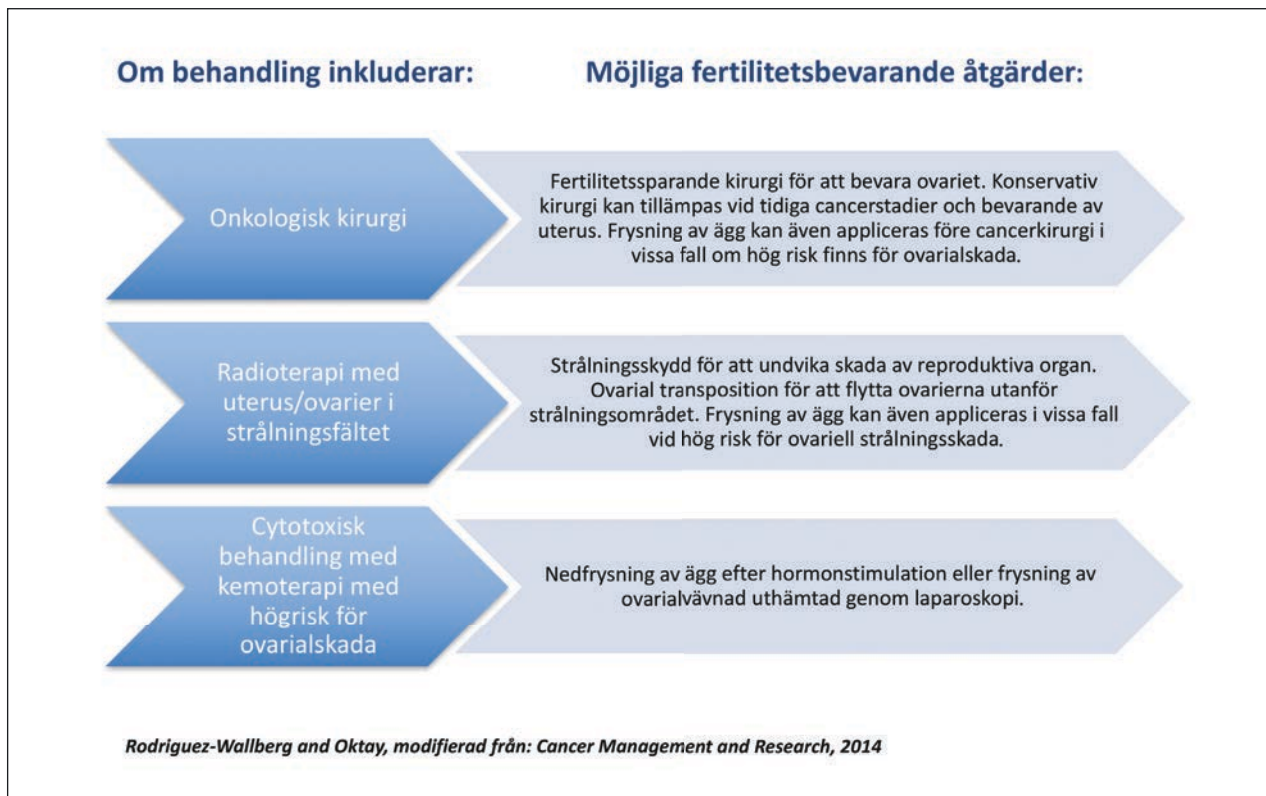
Vid systembehandling med cytostatika är det framförallt de så kallade alkylerande ämnena i höga doser som är förknippade med gonadskada och infertilitet hos både kvinnor och män. I tabell 1 sammanfattas cytostatika och dess association med känd risk för infertilitet hos båda könen<sup>15</sup>.

#### **ASSISTERAD REPRODUKTIONSTEKNIK**

Assisterad reproduktionsbehandling erbjuds i Sverige och de nordiska länderna i offentlig regi och frysning av gameter, spermier eller ägg, embryon, eller gonadalvävnad för fertilitetsbevarande behandlingar är möjliga att erbjuda när

en medicinsk indikation finns<sup>16</sup>. Svensk forskning har dock visat att tillgång till fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor i Sverige är mer begränsad än för män<sup>17</sup>. Möjliga förklaringar är att fertilitetsbevarande åtgärder för män är enkla och i stort sett okontroversiella och det är klart bevisat att frysning av spermier och deras användning i senare fertilitetsbehandlingar är effektivt och det finns många barn födda efter dessa åtgärder. För kvinnor är situationen annorlunda, till skillnad från män där spermieproduktion kan bevisas även för äldre, eftersom den kvinnliga äggreserven minskar med åldern. Det är dessutom så att för att möjliggöra att flera befruktning dugliga ägg kan erhållas samtidigt behövs en hormonell behandling med gonadotropiner och det måste finnas tid för hormonell stimulering. Kvinnor med partner har länge erbjudits denna möjlighet i fertilitets-

## ••• bröstcancer och fertilitet



Figur 1.

Cytostatika som används i cancerbehandlingar och preparatens risk för påverkan på fertilitet
<b>HÖG RISK</b> Cyklofosamid (används exempelvis i högdos för behandling av bröstcancer) Melfalan Busulfan Nitrogen mustard Prokarbazin
<b>MEDEL RISK</b> Cisplatin i lägre kumulativ dos Carboplatin i lägre kumulativ dos Adriamycin
<b>LÅG RISK</b> Behandlingar för Hodgkins lymfom utan alkylerande substanser Bleomycin Actinomycin D Vinkristin Metotrexat 5-fluorouracil Radiojodbehandling för sköldkörtelcancer
<b>OKÄND RISK</b> Paclitaxel och docetaxel för behandling av bröstcancer Oxaliplatin Irinotecan Trastuzumab Imatinib Erlotinib Bevacizumab
Modifierad från: Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: impact on reproduction. Adv Exp Med Biol 2012; 732:1-8 (Referens 13).

bevarande syfte, och äggen har kunnat befruktas genom IVF och sedan frysas ned som embryon. Eftersom metoden för nedfrysning av embryon är etablerad sedan 1980-talet är dess effektivitet hög, och frysning av embryon har erbjudits i fertilitetsbevarande syfte under mer än 20 år. Äggen kan även frysas ned obefruktade, men dessa metoder utvecklades långsamt och den mest effektiva metoden, så kallad vitrifikationsmetoden, är relativt ny. Efter att man visat effektivitet av vitrifikationsmetoden och också användning av upptinade ägg med bra resultat vid fertilitetsbehandling kunde även äggfrysning år 2013 bli erkänd som en etablerad metod för fertilitetsbevarande åtgärder<sup>2</sup>.

För att kunna genomföra de så kallade etablerade metoderna för fertilitetsbevarande syfte, som nedfrysning av oocyter eller embryon behöver en hormonell stimulationsbehandling inledas på samma sätt som vid fertilitetsbehandling med in vitro-fertilisering (IVF).

### SÄRSKILD KOMPLEXITET HOS KVINNOR MED HORMONKÄNSLIG BRÖSTCANCER

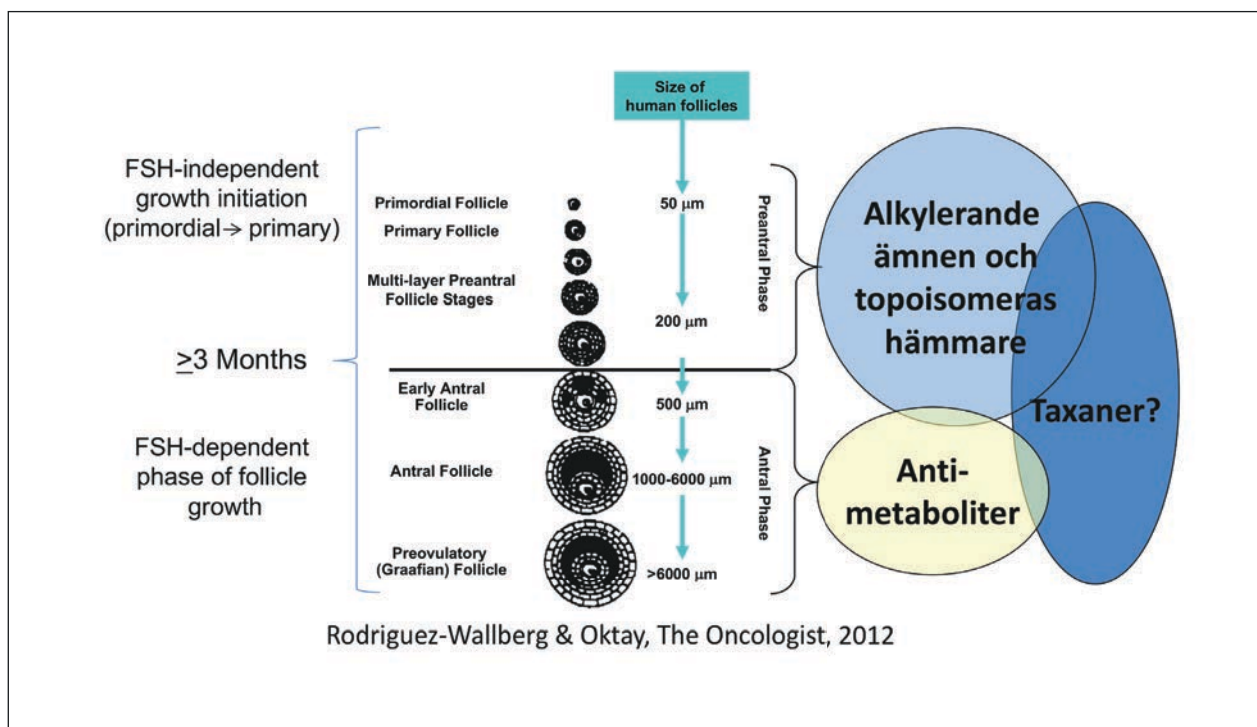
Kvinnor med bröstcancer, den mest frekventa cancerdiagnosen hos unga patienter i reproduktiv ålder, kan ha särskilda svårigheter när fertilitetsbevarande möjligheter diskuteras.

Det är känt att de cytostatika som används vid bröstcancerbehandling ofta leder till allvarlig skada i ovarierna och

Tabell 1.

## ••• bröstcancer och fertilitet

### BETYDELSE AV KEMOTERAPI VID BRÖSTCANCER FÖR FOLLIKELNS SPECIFIKA UTVECKLINGSSTADIER



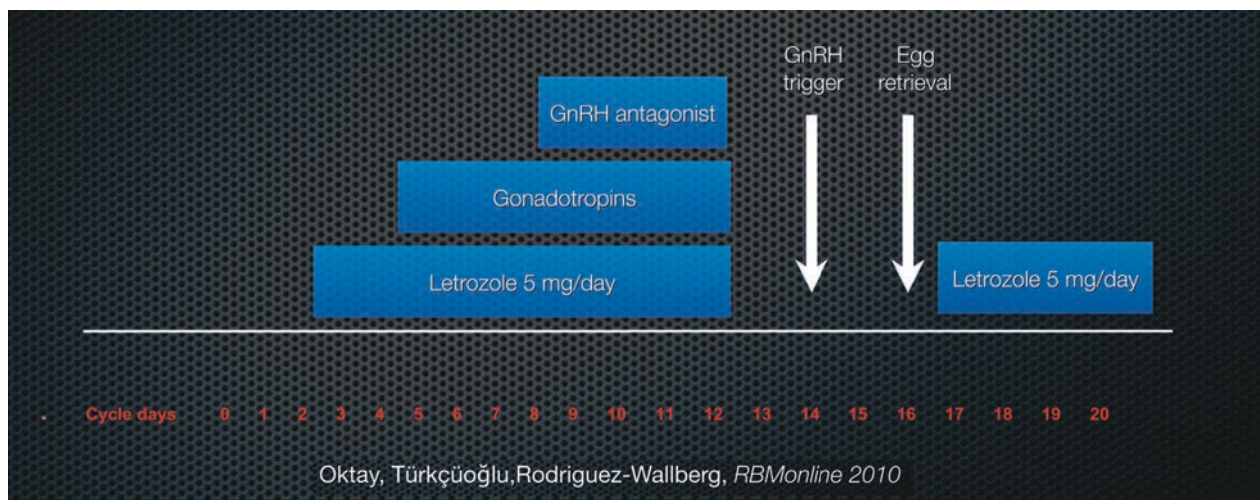
Figur 2.

till kraftig sänkning av antalet folliklar. Det är framförallt alkylerande ämnen som orsakar detta och därmed leder till infertilitet – även hos unga kvinnor som före cancerbehandlingen haft en hög ovarialreserv. Figur 2 visar cytostatika vid bröstcancerbehandling och dess påverkan på specifika follikelstadier hos kvinnor<sup>15</sup>.

Hos kvinnor med bröstcancer är det viktigt att veta om tumören är hormonkänslig, eftersom i dessa fall kan en hormonell stimulationsbehandling med utökad endogen östrogenproduktion betraktas som farlig. För dessa specifika fall

har stimulering med tamoxifen eller aromatashämmare i parallellbehandling till själva stimulationsbehandlingen etablerats och god erfarenhet finns idag av detta på flera centra i Sverige och i världen. För cirka tio år sedan initierades detta tillvägagångssätt på Karolinska Universitetssjukhuset och därefter på flera andra centra i Sverige. (Figur 3)<sup>18</sup>. Eftersom den endogena östrogenproduktionen pressas ner under stimuleringen och efter äggaspirationen möjliggör detta att patienten oftast kan påbörja en planerad cytostatikabehandling dagen efter<sup>18,19</sup>.

### COST-LESS PROTOCOL (CONTROLLED OVARIAN STIMULATION WITH LETROZOLE SUPPLEMENTATION) AND GNRHA TRIGGER TO REDUCE ESTROGEN EXPOSURE IN BREAST CANCER PATIENTS



Figur 3.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Subventioneras endast för:

1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.

2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

**Xtandi 40 mg kapslar** (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04).

**Indikationer:** Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** *Risk för krampanfäll:* Försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfäll eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Dessutom kan risken för krampanfäll öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfäll. Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfäll tas från fall till fall. *Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:* Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått Xtandi. PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfäll, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. *Samtidig behandling med andra läkemedel:* Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanliga använda läkemedel. En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmontorer eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om Xtandi administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras. *Nedsatt njurfunktion:* Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. *Kraftigt nedsatt leverfunktion:* En ökad halveringstid för läkemedlet har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion kan öka. *Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:* Fas 3 studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association Class) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*)  $\geq 45\%$ , bradykardi eller okontrollerad hypertension. Detta bör beaktas om Xtandi förskrivs till dessa patienter. *Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:* För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. *Användning med kemoterapi:* Säkerheten och effekten vid samtidig användning av Xtandi och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel; en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. *Hjälpämnen:* Xtandi innehåller sorbitol (E420). Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel. *Överkänslighetsreaktioner:* Överkänslighetsreaktioner manifesterade av symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, tungödem, läppödem och faryngealt ödem har observerats med enzalutamid. **Biverkningar:** *Sammanfattning av säkerhetsprofilen:* De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, huvudvärk och hypertoni. Andra viktiga biverkningar omfattar fall, icke patologiska frakturer, kognitiv störning och neutropeni. Krampanfäll inträffade hos 0,5% av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1% av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3% av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriot reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter. *Tabellsammanfattning av biverkningar:* Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas

från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion**

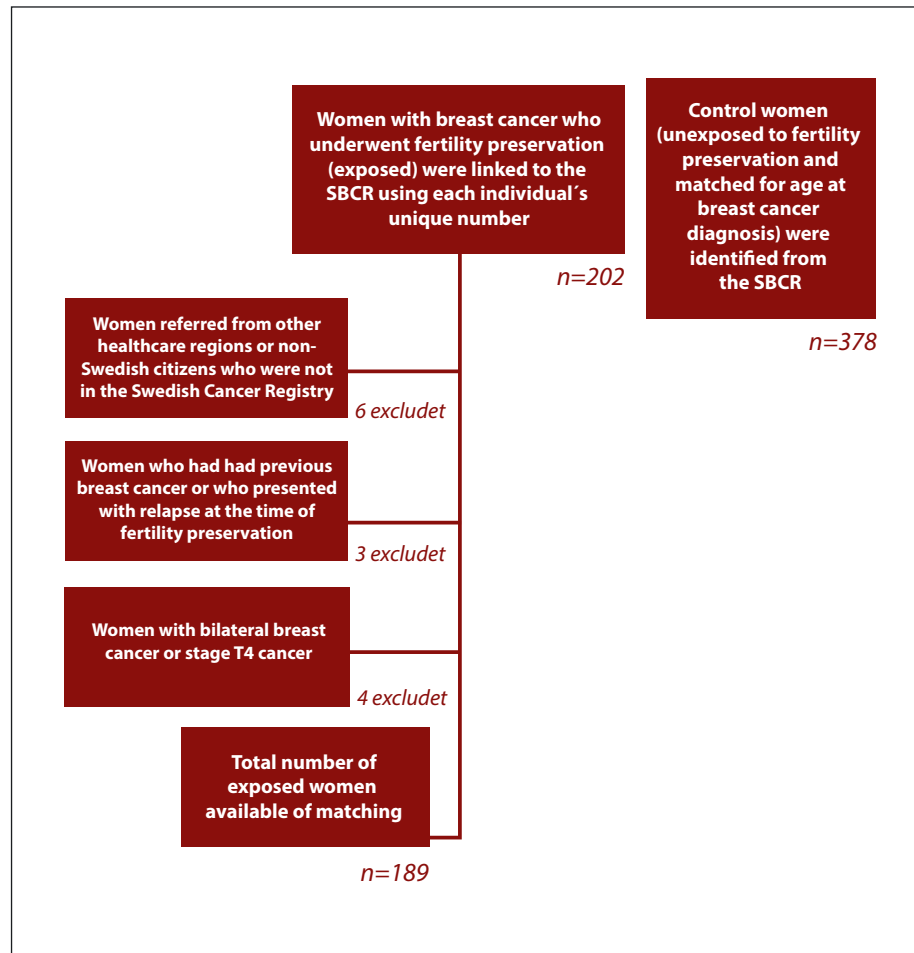
MedDRA klassificering enligt organsystem	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: tungödem, läppödem, faryngelat ödem
Allmänna symtom	mycket vanliga: asteni/trötthet
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuella hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga: huvudvärk vanliga: nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, rastlösa ben syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfäll ingen känd frekvens*: posteriot reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärta	ingen känd frekvens*: QT-förlängning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Blodkär	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	vanliga: frakturer** ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramp, muskelsvaghet, ryggsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: fall

\* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion

\*\* Inkluderar alla frakturer med undantag för patologiska frakturer

*Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampanfäll:* I de kontrollerade kliniska studierna, drabbades 10 av 2051 patienter (0,5%) av ett krampanfäll efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan en patient ( $< 0,1\%$ ) som fick placebo och en patient (0,3%) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfäll. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfäll som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfäll eller riskfaktorer för krampanfäll. I AFFIRM-studien upplevde 7 av 800 behandlade patienter (0,9%) som fått kemoterapi ett krampanfäll efter behandling med en daglig dos av 160 mg enzalutamid, medan inga krampanfäll inträffade hos patienter som fick placebo. Flera av dessa patienter hade andra möjliga bidragande faktorer som oberoende ökade risken för krampanfäll. I PREVAIL studien upplevde en patient (0,1%) av 871 kemoterapi-naiva patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, och en patient (0,1%) som fick placebo, ett krampanfäll. I bikalutamid-kontrollerade studier upplevde 3 av 380 (0,8%) kemoterapi-naiva patienter behandlade med enzalutamid och 1 bikalutamidbehandlad patient av 387 (0,3%), ett krampanfäll. I en enarmad studie avsedd att utvärdera incidensen av krampanfäll hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfäll (varav 1,6% hade en anamnes med krampanfäll), fick 8 av 366 patienter (2,2%) behandlade med enzalutamid ett krampanfäll. Medianen för behandlingstid var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från in vitro-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Rapportering av misstänkta biverkningar:* Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkeemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast för: 1) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. 2) behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V, Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2017-09. För ytterligare information, förpackningar och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se).

## ••• bröstcancer och fertilitet



Figur 4.

Kvinnor som utvecklar bröstcancer i ung ålder bör dessutom screenas för mutationer i BRCA-gener, som kan bidra till tidig utveckling av bröstcancer, men också ökad risk för äggstockscancer och dessutom risk att föra mutationen vidare till sina barn. Tidigare studier har också visat att kvinnor med bröstcancer och BRCA-mutationer har en reducerad ovarialreserv redan vid ung ålder<sup>20</sup>.

### SÅ DESIGNADES STUDIEN

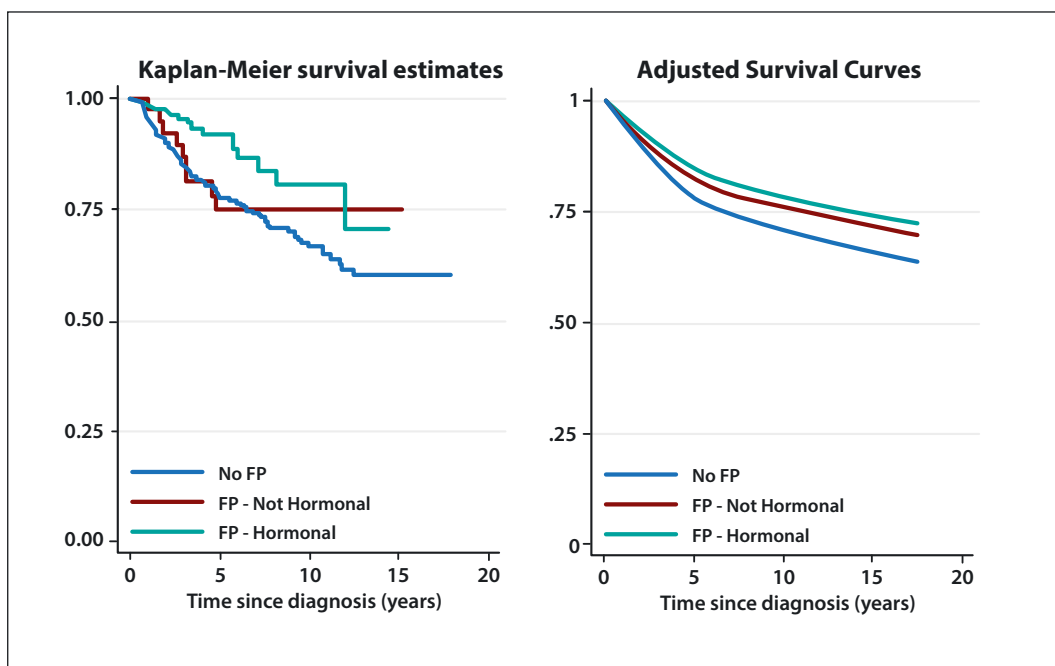
Historiskt sett har kvinnor med bröstcancer fått begränsade möjlighet till fertilitetsbevarande åtgärder, särskilt på grund av rädsla för att de hormonbehandlingar som krävs för att kunna ta ut ägg eller embryo för infrysning skulle kunna påverka risken för canceråterfall, även om dessa hormonbehandlingar ges endast under en kort tid av högst två veckor<sup>21,22</sup>.

Vi designade en kohortstudie för att undersöka om fertilitetsbevarande åtgärder påverkar återfallsrisken i bröstcancer hos kvinnor som har genomgått dessa åtgärder genom att följa upp vår kohort av patienter med bröstcancer som genomgått fertilitetsbevarande behandlingar. I denna kohort ingick 188 kvinnor som hade bröstcancer och som genomgått fertilitetsbevarande åtgärder mellan 1999 och 2013 i Stockholms läns landsting. I kontrollgruppen ingick data från 378 kvinnor som hämtades från det regionala bröstcancerregistret Stockholm-Gotland (Figur 4). Med

hjälp av dessa data kunde vi följa förloppet både för kvinnor som genomgått fertilitetsbevarande behandling och de som inte fått någon fertilitetsbevarande åtgärd under samma period. Studien publicerades nyligen (november 2017) och den är tillgänglig för alla genom open access<sup>23</sup>.

I gruppen av kvinnor som genomförde fertilitetsbevarande åtgärder ingick både kvinnor som stimulerades hormonellt och de som genomgick åtgärder som inte kräver någon hormonell stimulation. Denna sista gruppen består av kvinnor som genomgick nedfrysning av ovarieävnad framtagen under en laparoskopi. Kvinnor som genomgick hormonell stimulation före 2010 behandlades oftast med vanligt stimulationsprotokoll som liknar dessa som vanligtvis användes för provrörsbehandling, men sedan 2010 har flera av patienterna behandlats med det protokoll som använder aromatashämmare som vi har utvecklat<sup>18</sup>, för att undvika hög estrogenproduktion under stimulationsbehandling och öka säkerheten.

Resultatet av vår studie visade att kvinnor som fått hormonell stimulering i fertilitetsbevarande syfte för att kunna frysa ägg eller embryo, inte drabbades av återfall oftare än de icke-exponerade kvinnorna som inte genomgick någon fertilitetsbevarande behandling (kontrollgruppen). Resultaten gällde även efter justering för ålder och datum för diagnos, tumörstorlek, östrogenreceptorstatus, tumörspridning till lymfkärl och cellgiftsbehandling (Figur 5).



Figur 5.

Resultaten från vår studie kan komma att påverka de kliniska riktlinjerna för unga cancerpatienter som vill genomföra fertilitetsbevarande behandlingar. Möjligheten att kunna bilda familj anses idag vara en mycket viktig faktor för livskvaliteten hos unga människor som överlevt cancer<sup>24</sup>.

För kvinnor som genomgår fertilitetsbevarande åtgärder genom nedfrysning av ovarieävnad, finns det idag endast möjlighet att återfå fertilitet genom retransplantation av ävnaden (se tidigare artikel i Onkologi i Sverige: nummer 1, 2015). Även om vårt team har kunnat påvisa ett bra re-

**BAVENCIO® (avelumab) is the FIRST approved immunotherapy for adult patients with metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC)<sup>1,2</sup>**

**Referenser:**

1. European Medicines Agency [Internet]. Public summary of opinion on orphan designation. EU/3/15/1590. What treatments are available? [updated 2016 Feb 03; cited 2018 Feb 9]. Available from: EMA website <http://www.ema.europa.eu> 2. BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Serono. 2017

**BAVENCIO®** ▼(avelumab), Rx, EF, L01XC31. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvällning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor, lever, tarmar, hormonutsöndrande körtlar, njurar och andra organ. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se), [www.merck.se](http://www.merck.se), [www.pfizer.se](http://www.pfizer.se). **Senaste datum för översyn av produktresumén:** December 2017.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## ••• bröstcancer och fertilitet

sultat med lyckad graviditet och barn som fötts efter ovariävnadsstransplantation<sup>25</sup>, är ytterligare forskning nödvändig för vidare utveckling av dessa åtgärder.

Acknowledgements: Detta forskningsprojekt har finansierats genom medel från Vetenskapsrådet, Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning, Svenska Läkaresällskapet, Cancerfonden, Radiumhemmets Forskningsfonder, Stockholms läns landsting (ALF) och Karolinska Institutet. Kenny Rodriguez-Wallberg erhåller också ett kliniskt forskningsbidrag från Stockholms läns landsting samt Cancerfondens forskarmånader för kliniker.

### REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2013. Populärvetenskapliga fakta om cancer. 2013; <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>.
2. Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 2011. 2012; <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18919/2012-12-19.pdf>.
3. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Factsheets. <http://ecoiarcfr/EUCAN/>. 2013.
4. SIGN Guidelines. Long term follow up of survivors of childhood cancer A national clinical guideline. <http://www.signacuk/pdf/sign-132pdf>. 2013.
5. Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: a review. *Medical and pediatric oncology*. 1999;33(1):53-9.
6. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86(4):697-709.
7. Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J*. 2009;15(1):27-33.
8. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2009;25(4):268-77.
9. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):386-405.
10. SKL AUpua. Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga - främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet. 2016; <http://vavnad.se/wp-content/uploads/2016/11/framjande-av-reproduktionsformaga-unga-v1-00.pdf>.
11. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2917-31.
12. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013.
13. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2012;732:1-8.
14. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014;6:105-17.
15. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation and pregnancy in women with and without BRCA mutation-positive breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(11):1409-17.
16. Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(9):1015-26.
17. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Hoglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2147-53.
18. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reproductive biomedicine online*. 2010;20(6):783-8.
19. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4347-53.
20. Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(172):172ra21.
21. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2010 Dec;53(4):753-62.
22. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation in young breast cancer patients: addressing individual patient needs. *Breast Cancer Management*, 2013; 2 (2) March: 135-147.
23. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017, E-publication ahead of print Nov 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/29098528>
24. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2010;32(5):390-6.
25. Rodriguez-Wallberg KA, Karlstrom PO, Rezapour M, Castellanos E, Hreinsson J, Rasmussen C, et al. 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*. 2015;94(3):324-8.

KENNY A. RODRIGUEZ-WALLBERG, UNIVERSITETSLEKTOR I REPRODUKTIV ONKOLOGI, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH PATIENTOMRÅDE GYNEKOLOGI OCH REPRODUKTION, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, KENNY.RODRIGUEZ-WALLBERG@KI.SE

