

# Fertilitetsbevarande åtgärder

## BRÖSTCANCER VANLIGASTE INDIKATIONEN HOS KVINNliga PATIENTER

**Unga individer** med risk att förlora sin fertilitet på grund av sjukdom eller dess behandling kan i dag erbjudas fertilitetsbevarande åtgärder med hjälp av metoder som successivt har utvecklats och implementerats i den svenska sjukvården. Parallellt med utvecklingen av nya behandlingar för assisterad befruktning har utvecklingen av nya metoder för att, med bibehållen funktionalitet, frysa celler och vävnad varit central. Genom applicerad forskning har först nedfrysning av spermier och därefter nedfrysning av embryon, gonadvävnad och ägg möjliggjorts [1]. Figur 1 illustrerar tidpunkten för utveckling av de specifika fertilitetsbevarande metoderna och sedan när dessa metoder appliceras hos individer med cancer [2]. Framgångsrik nedfrysning av äggceller utgör det senaste steget, vilket togs i kliniskt bruk först 2013 [3], och fertilitetsbevarande åtgärder är fortfarande ett område under snabb utveckling.

Den vanligaste indikationen för fertilitetsbevarande åtgärder är en planerad cancerbehandling som kan komma att påverka framtida fertilitet. I denna situation är konsultationer och fertilitetsbevarande behandlingar mer eller mindre akuta. Nedfrysning av könsceller eller gonadvävnad kan även ske i samband med behandling av benigna sjukdomar med cytostatika, inför operationer med risk att skada fertiliteten, när en genetisk diagnos medför en ökad risk för tidig gonadal svikt eller inför könsbekräftande behandlingar.

Det finns i dag kliniska riktlinjer för fertilitetsbevarande åtgärder vid medicinsk indikation framtagna i samarbete mellan forskningsgrupper inom onkologi, hematologi, barnmedicin, endokrinologi och reproduktionsmedicin [4-6]. I Sverige har åldersgränsen för fertilitetsbevarande åtgärder inom offentlig vård definierats som vid assisterad befruktning, det vill säga kvinnans ålder under 40 år och mannens ålder under 56 år. Cancer är den vanligaste medicinska indikationen för fertilitetsbevarande åtgärder, och olika typer av cancerbehandlingar motiverar olika typer av fertilitetsbevarande åtgärder (Figur 2). Vid behandling med cytostatika är det framför allt alkylerande ämnen i höga doser som är förenade med gonadskada och infertilitet hos både kvinnor och män. I Sverige har vårdprogrammet för behandling av cancer hos unga och barn implementerat fertilitetsrådgivning och tidig remiss för alla patienter i ung ålder som planeras för behandlingar med risk att skada framtida fertilitet. Sveriges Kommuner och regioner (SKR) har också initierat ett arbete för att främja att dessa åtgärder kommuniceras och genomförs likvärdigt över hela landet [7, 8], och samtliga universitetssjukhus med reproduktionsmedicinska centrum har etablerat program för fertilitetsbevarande åtgärder. I ett internationellt perspektiv har utvecklingen av fertilitetsbevarande åtgärder och tillgången inom offentlig sjukvård i Sverige varit god. Sammanställningar av svenska data visar

**Kenny A Rodriguez-Wallberg**, professor, överläkare, Reproduktionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
 ● [kenny.rodriquez-wallberg@ki.se](mailto:kenny.rodriquez-wallberg@ki.se)

### Läs mer!

Denna artikel tillhör Tema Nya vägar till föräldraskap i nr 50-52/2022

hög aktivitet på detta kliniska område. Vid Karolinska universitetssjukhuset hade 1254 kvinnor och flickor remitterats för fertilitetsbevarande åtgärder mellan 1 jan 1990 och 31 dec 2018 [9]. Den vanligaste indikationen har varit cancer, hos 852 patienter, följt av benigna indikationer hos 402 patienter. Figur 3 sammanställer de vanligaste cancerdiagnoserna i denna kohort.

Det finns även möjlighet att frysa obefruktade ägg utan medicinsk indikation, så kallad »social freezing«, vilket syftar till att skjuta upp familjebildning. Sådan behandling finansieras inte av offentlig sjukvård i Sverige utan bekostas av individerna själva. Frysning av egna obefruktade ägg har ökat stadigt i Sverige under senare år. År 2019 utfördes totalt 591 sådana behandlingar, varav cirka en tredjedel av medicinska skäl och två tredjedelar av sociala skäl. Betydligt färre embryoåterföringar utfördes, totalt 100 stycken, resulterande i 20 förlossningar (Nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning, årsrapport 2021, [www.qivf.se](http://www.qivf.se)).

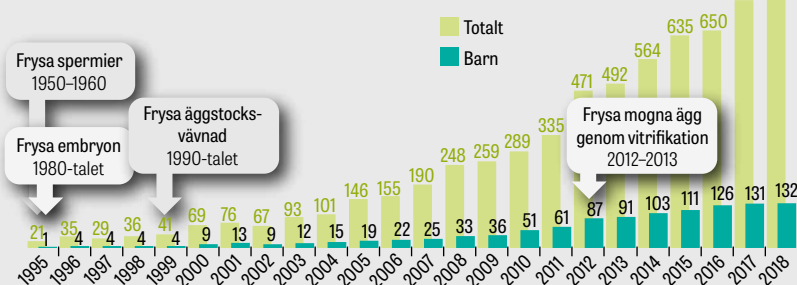
### Fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor

Under de senaste åren har antalet kvinnor med bröstcancer som genomgår fertilitetsbevarande åtgärder för att frysa ägg eller embryo i Sverige ökat vid alla centrum. Detta beror delvis på ökad medvetenhet om överlevande cancerpatienters livskvalitet, där fertilitet har visat sig vara central, samt även på utveckling av särskilda stimuleringsprotokoll med tillägg av aromatshämmare och trigger av äggutmognad med GnRH $\alpha$  (gonadotropinfrisättande hormon-agonist) som minimerar östrogenpåslag under den nödvändiga hormonella stimuleringen för att kunna er hålla mogna ägg eller embryon [10]. Ytterligare förbättringar har kunnat implementeras på våra centrum genom att förkorta tiden till stimulering med ett »random start«-protokoll [11]. Flera svenska uppföljningsstu-

### HUVUDBUDSKAP

- Fertilitetsbevarande åtgärder genom nedfrysning av sperma, ägg, embryo och gonadvävnad kan erbjudas innan en gonadotoxisk behandling ska inledas.
- Fertilitetsbevarande åtgärder vidtas i offentlig sjukvård när det finns en medicinsk indikation.
- Frysning av äggceller kan även genomföras vid privata centrum utan medicinsk indikation, så kallad »social freezing«.
- Nuvarande data tyder på att säkerheten och effektiviteten är god för kvinnor som genomför fertilitetsbevarande åtgärder i samband med en bröstcancerdiagnos, vilket i dag är den vanligaste indikationen hos kvinnliga patienter.
- Längre uppföljning är nödvändig för att utvärdera metodernas effektivitet och säkerhet i flera patientgrupper.

**FIGUR 1. Publikationer samt tidpunkter för implementering av metoder**



► Antal publikationer i Pubmed per år om fertilitetsbevarande åtgärder 1995–2018 (totalt antal: ljusgröna staplar; antal publikationer om fertilitetsbevarande åtgärder för barn: mörkgröna staplar) samt tidpunkter för implementering av metoder för att bevara fertiliteten i program för fertilitetsbevarande åtgärder. Figur modifierad efter [2].

**FIGUR 2. Fertilitetsbevarande åtgärder vid cancer**

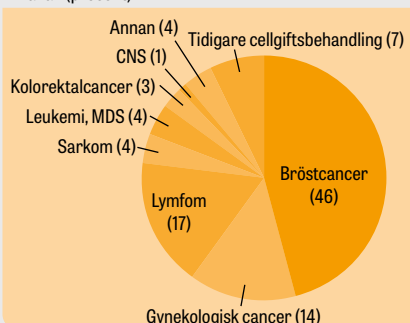
Om cancerbehandling inkluderar	Möjliga fertilitetsbevarande åtgärder
<b>Onkologisk kirurgi</b>	Fertilitetssparande kirurgi för att bevara ovariet. Konservativ kirurgi kan tillämpas vid tidiga cancerstadier och bevarande av uterus. Frysning av ägg kan även appliceras före cancerkirurgi i vissa fall om hög risk finns för ovarialskada.
<b>Radioterapi med uterus/ovaries i strålningsfältet</b>	Strålningsskydd för att undvika skada på reproduktiva organ. Ovarial transposition för att flytta ovarier utifrån strålningsområdet. Frysning av ägg kan även appliceras i vissa fall vid hög risk för ovariell strålningsskada.
<b>Cytotoxisk behandling med kemoterapi med hög risk för ovarialskada</b>	Nedfrysning av ägg efter hormonstimulering eller frysning av ovarialvävnad uthämtad genom laparoskopi.

► Figur modifierad efter [33].

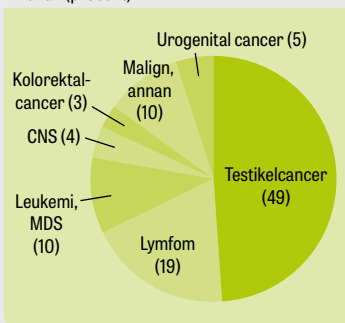
**FIGUR 3. De vanligaste cancerdiagnoserna**

Kvinnor	Antal	Män	Antal
Bröstcancer	390	Testikelcancer	682
Gynekologisk cancer	123	Lymfom	258
Lymfom	144	Leukemi, MDS	136
Sarkom	37	CNS	53
Leukemi, MDS	32	Kolorektalcancer	47
Kolorektalcancer	23	Malign, annan	144
CNS	8	Urogenital cancer	73
Annan	38		
Tidigare cellgiftsbehandling	57		
	Totalt 852		Totalt 1393

Alla fall (procent)



Alla fall (procent)



► De vanligaste cancerdiagnoserna hos unga vuxna och tonåringar som har genomgått fertilitetsbevarande åtgärder 1988–2018 vid Karolinska universitetssjukhuset. MDS: myelodysplastiskt syndrom. Modifierad efter [27].

dier av kvinnor med bröstcancer har publicerats och inte påvisat någon ökad risk för recidiv eller död efter fertilitetsbevarande åtgärder som kräver hormonell stimulering, jämfört med kvinnor som inte genomgick fertilitetsbevarande åtgärder [12-14]. I en svensk

multicenter-kohort har även behandling med aromatashämmare och med »random start« visat sig ge lika bra resultat med avseende på antal nedfrysta ägg eller embryon som vanligt stimuleringsprotokoll hos kvinnor med bröstcancer [15].

## Nedfrysning av äggstocks-vävnad för retransplantation

För kvinnor med akut sjukdom, där tiden före start av cancerbehandling inte tillåter IVF-stimulering, och hos unga, prepubertala flickor eller hos dem som inte kan genomgå vaginala undersökningar för äggaspiration, kan nedfrysning av äggstocks-vävnad vara det enda alternativet för fertilitetsbevarande. Sådan behandling har begränsningen att äggen i den transplanterade vävnaden är omogna. För att mogna äggen krävs en lyckad återtransplantation av vävnaden till patienten. En metaanalys av 10 studier publicerad 2017 rapporterade 309 återtransplantationer med födelse av 84 barn och 8 pågående graviditeter med kumulativ frekvens av levande födda på 57,5 procent och endokrin funktion hos transplantaten i 63 procent av fallen [16]. De mest detaljerade data har nyligen rapporterats från fem europeiska centrum 2021, där en sammanställning av verksamheten i Belgien, Danmark, Frankrike, Spanien, Tyskland, Schweiz och Österrike anger 7500 kvinnor som har genomgått nedfrysning av äggstocks-vävnad, varav 285 genomgått återtransplantation. I denna europeiska kohort hade 81 procent av kvinnorna ingen äggstocks-funktion vid återtransplantationen, och de resterande hade menstruationer. Totalt fick 26 procent av patienterna ett eller två barn, och 95 barn föddes i denna kohort [17]. I Sverige har ett fåtal återtransplantationer av upptinad äggstocks-vävnad utförts hos kvinnor som blivit infertila efter cancerbehandling vid Karolinska och Sahlgrenska universitetssjukhuset, och operationer har lett till att kvinnorna har återfått fertilitet och har fått barn [18-20]. Vid den senaste rapporten från Karolinska universitetssjukhusets kohort 2019 hade 221 vuxna kvinnor och 114 flickor och tonåringar genomgått fertilitetsbevarande åtgärder genom nedfrysning av äggstocks-vävnad [9].

Det är viktigt att understryka att frysning av äggstocks-vävnad tillämpas särskilt hos flickor och kvinnor som är unga, där follikelreserven är hög och metoden därför förväntas vara mer effektiv. Långtidsuppföljningen av flickor som har genomgått äggstocks-vävnadsbiopsier vid Karolinska universitetssjukhuset vid pre- och postpubertal ålder visade att endast 5 procent av dem som fryst äggstocks-vävnad återkommit för fertilitetsbehandling [9]. Även internationellt ser man låg nyttjandegrad av den frysta vävnaden, ofta mellan 5 och 14 procent [16,17,21]. Detta kan förklaras med att det är en ung patientgrupp som ännu inte nått barnafödande ålder, men i många fall beror det på att de kvinnor som fryst äggstocks-vävnad har behållit naturlig fertilitet efter genomförd cancerbehandling. Ett antal patienter har också avlidit.

Nedfrysning av äggstocks-vävnad har tidigare klassats som en experimentell metod, men denna benämning har tagits bort i USA, och i Europa har European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) i stället definierat den som innovativ [5]. I samtliga nordiska länder har program rapporterats för fertilitetsbevarande åtgärder som även erbjuder

nedfrysning av äggstocksvävnad [21]. Enligt internationella rekommendationer (de så kallade Edinburgh-kriterierna, som publicerades 1996 och validerades 2014) bör man begränsa nedfrysning av äggstocksvävnad till kvinnor som är yngre än 35 år [22]. Denna rekommendation baseras på evidens för försenad revaskularisering vid återtransplantation av ovarievävnad där ischemi orsakar en signifikant förlust av folliklar. Resultat från det tyska nätverket Fertiprotekt visar att utfallet av transplantationen är åldersberoende, då andelen framgångsrika graviditeter i deras kohort gick ned från 28 procent hos kvinnor under 35 år till 18 procent hos kvinnor över 35 år. Hos kvinnor över 40 år fanns inga registrerade födslar [23]. Sedan Fertiprotekt publicerade sina resultat 2016 har metodiken förbättrats ytterligare, men framgången är fortfarande begränsad av antalet tillgängliga folliklar i den transplanterade vävnaden. Mer forskning behövs för att utveckla transplantationstekniken och minimera den ischemiska processen genom att förbättra tidig revaskularisering av transplantaten.

Återtransplantation av äggstocksvävnad är endast möjlig hos patienter som inte har maligna celler i vävnaden [20]. Patienter med hematologiska tumörsjukdomar eller cancer metastaserad till ovariet kan därmed inte genomgå återtransplantation [24, 25]. För dessa patienter skulle en odling och mognad av folliklar från äggstocksvävnad i laboriemiljö kunna vara en möjlighet. Sådana utvecklingsprojekt pågår vid flera internationella centrum [26].

### Fertilitetsbevarande åtgärder för män

Nedfrysning av spermier från ejakulat är en mycket effektiv metod för att bevara fertilitet, och spermier kan ofta framgångsrikt användas i framtida fertilitetsbehandling med assisterad befruktning. Ett ejakulat räcker ofta till flera frysta enheter med spermier.

Vid azoospermi kan spermier många gånger erhållas från epididymis eller testis, se artikel om nya metoder att utvinna spermier i detta tema (LT nr 50-52/2022). För prepubertala pojkar, vars spermatogenes inte har börjat, är den enda möjligheten experimentell behandling där spermatogonier erhålls genom en testisbiopsi och sedan fryses.

Spermiefrysning genomförs hos män och tonåringar vid alla svenska centrum. I en sammanställning av 1749 patienter från Karolinska universitetssjukhuset hade 356 män en benign indikation för fertilitetsbevarande och 1393 hade cancer [27]. De mest frekventa cancersjukdomarna presenteras i Figur 3. Från och med 2002 har unga pojkar erbjudits att delta i ett forskningsprojekt som också möjliggjort frysning av testikelvävnad [28]. För denna patientgrupp är utmaningarna avsevärda. I musmodell har man med fertisering bekräftat framgångsrik in vitro-mognad av spermatogonier [29], men att mogna spermier från human prepubertal vävnad har visat sig komplext och klinisk implementation ligger sannolikt en bit fram i tiden.

Angående barnens välmående efter behandlingar med frysta ägg, oavsett om indikationen var fertilitetsbevarande behandling, donation av ägg eller sociala skäl, visade en nyligen publicerad systematisk översikt, inkluderande totalt 13 studier och 4 159 barn, att perinatalt utfall inklusive missbildningar inte skilde sig i jämförelse med barn födda efter befruktning av färiska ägg [30]. Vad gäller längre uppföljningsstudier är data mycket sparsamma. Uppföljningsserier av barn födda efter frysning av äggstocksvävnad har visat betryggande resultat, även om antalet födda barn är förhållandevis lågt [31, 32]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:22071

## REFERENSER

- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2917-31.
- Rodriguez-Wallberg KA, Gemzell-Danielson K. Twenty years of development in fertility preservation of women and girls and the challenges that remain. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):543-4.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1224-31.
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1994-2001.
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson R, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;4(4):hoaa052.
- Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):e45-56.
- Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga - främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet. Version 1.00. Stockholm: Sveriges Kommuner och landsting; 2016. Dnr 13/3123.
- Rodriguez-Wallberg KA, Borgström B, Petersen C, et al; Work Group UNGA (YOUNG) for the Swedish Association of Local Authorities and Regions, SALAR (Sveriges Kommuner och Landsting, SKL). National guidelines and multilingual age-adapted patient brochures and videos as decision aids for fertility preservation for children and teenagers with cancer - a multidisciplinary effort to improve children's information and access to fertility preservation in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):679-80.
- Rodriguez-Wallberg KA, Marklund A, Lundberg F, et al. A prospective study of women and girls undergoing fertility preservation due to oncologic and non-oncologic indications in Sweden - trends in patients' choices and benefit of the chosen methods after long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):604-15.
- Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(6):783-8.
- Calmak H, Katz A, Cedars MI, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1673-80.
- Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, et al. A rating of the risk of breast cancer relapse after fertility preservation. A register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):761-9.
- Fredriksson A, Rosénberg E, Einbeigi Z, et al. Gonadotrophin stimulation and risk of relapse in breast cancer. *Hum Reprod Open*. 2021;1(1):hoaa061.
- Marklund A, Lundberg FE, Eloranta S, et al. Reproductive outcomes after breast cancer in women with vs without fertility preservation. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):86-91.
- 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(4):929-38.
- Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a meta-analysis. *Reprod Sci*. 2017;24(8):1111-20.
- Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1102-15.
- Rodriguez-Wallberg KA, Karlström PO, Rezapour M, 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.
- Milenkovic M, Brännström M, Diaz-Garcia C, et al. Spontaneous twin pregnancy with live births after cryopreservation and re-implantation of ovarian tissue. *Gynecol Surg*. 2017;14(1):9.
- Rodriguez-Wallberg KA, Milenkovic M, Papaikononou K, et al. Successful pregnancies after transplantation of ovarian tissue retrieved and cryopreserved at time of childhood acute lymphoblastic leukemia - a case report. *Haematologica*. 2021;106(10):2783-7.
- Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of academic multicentre experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(9):1015-26.
- Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1129-36.
- Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, et al; FertiPROTEKT network. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*. 2016;31(9):2031-41.
- Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):483-506.
- Wikander I, Lundberg FE, Nilsson H, et al. A prospective study on fertility preservation in prepubertal and adolescent girls undergoing hematological stem cell transplantation. *Front Oncol*. 2021;11:692834.
- Telfer EE, Andersen CY. In vitro growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1116-25.
- Rodriguez-Wallberg KA, Anastacio A, Vonheim E, et al. Fertility preservation for young adults, adolescents, and children with cancer. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):112-20.
- Borgström B, Fridström M, Gustafsson B, et al. A prospective study on the long-term outcome of prepubertal and pubertal boys undergoing testicular biopsy for fertility preservation prior to hematologic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28507.
- Komeya M, Sato T, Ogawa T. In vitro spermatogenesis: a century-long research journey, still half way around. *Reprod Med Biol*. 2018;17(4):407-20.
- Da Luz CM, Caetano MA, Bertelli TS, et al. The impact of oocyte vitrification on offspring: a systematic review. *Reprod Sci*. 2022;29(11):3222-34.
- Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, et al. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(3):325-36.
- 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 on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(4):561-70.
- Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014;6:105-17.

## SUMMARY

### Methods for fertility preservation

Methods for cryopreservation of sperms, eggs, embryos and gonadal tissue have been developed and are available at many centers that have programs for fertility preservation. In Sweden, such programs are established at university hospitals and fertility preservation is offered within the publicly financed healthcare to patients when medically indicated.

The largest patient groups undergoing procedures for fertility preservation include those with a cancer diagnosis, but also individuals with benign diseases, gender dysphoria and genetic conditions facing infertility risk may be offered fertility preservation.

It is of utmost importance to evaluate the long-term safety of fertility preservation, particularly in individuals with cancer. Sweden belongs to a minority of countries that account with population-based registration, which has allowed the use of the Swedish healthcare registers for research on this subject. These studies have shown safety of the procedures in the group of women with breast cancer.