

Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos vuxna

– främjande av likvärdig vård av patienter som riskerar behandlingsorsakad infertilitet

Sammanfattning

Målgrupp för detta dokument är hälso- och sjukvårdspersonal som arbetar med personer som riskerar behandlingsorsakad infertilitet, samt berörda beslutsfattare, tjänstemän och politiker. I enlighet med ”Handlingsplan för donationsfrämjande arbete” har Vävnadsområdesgrupp könsceller inom Vävnadsrådet tillsatt en arbetsgrupp vars arbete bland annat har resulterat i detta dokument.

Dokumentet innehåller en vägledning för att skatta framtida infertilitetsrisk orsakad av medicinsk behandling. Det innehåller också ett beslutsstöd för val av åtgärd för att i möjligaste mån bevara reproduktionsförmågan. Faktorer som påverkar val av åtgärd är ålder, kön, patientens tillstånd och den uppskattade infertilitetsrisken för aktuell planerad behandling.

Innehåll

| | | |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | Inledning | 4 |
| 1.1 | <i>Uppdraget</i> | 4 |
| 1.2 | <i>Begränsningar</i> | 5 |
| 1.3 | <i>Målgrupp för dokumentet</i> | 7 |
| 1.4 | <i>Bakgrund</i> | 8 |
| 1.5 | <i>Referensgrupper och fastställande</i> | 8 |
| 2. | Bedömning av lämplig åtgärd | 10 |
| 2.1 | <i>Etablerade metoder eller metoder under utveckling</i> | 10 |
| 2.2 | <i>Risk för infertilitet</i> | 11 |
| 2.3 | <i>Riskgrupperingar</i> | 12 |
| 2.3.1 | <i>Cytostatika</i> | 12 |
| 2.3.2 | <i>Strålbehandling</i> | 13 |
| 2.3.3 | <i>Kirurgi</i> | 14 |
| 2.4 | <i>Risker med den fertilitetsbevarande åtgärden</i> | 15 |
| 2.5 | <i>Risker med återförande av celler/vävnad</i> | 17 |
| 2.6 | <i>Etiska aspekter</i> | 17 |
| 2.7 | <i>Möjlighet att fertiliteten kan bevaras med utförd åtgärd</i> | 17 |
| 2.8 | <i>Medicinska risker för framtida barn</i> | 18 |
| 2.9 | <i>Information om alternativa sätt till föräldraskap bör ges till alla patienter</i> | 19 |
| 2.10 | <i>Tillvaratagande av könsceller efter avslutad cancerbehandling</i> | 20 |
| 3. | Val av reproduktionsbevarande åtgärd | 21 |
| 3.1 | <i>Kvinnor</i> | 21 |
| | <i>Risk för tidig menopaus</i> | 22 |
| 3.2 | <i>Män</i> | 24 |
| 3.3 | <i>Personer med könsdysfori</i> | 24 |
| 3.3.1 | <i>Transkvinnor</i> | 25 |
| 3.3.2 | <i>Transmän</i> | 26 |
| 4. | Relevanta lagar och regler | 27 |
| 4.1 | <i>Allmänt</i> | 27 |
| 4.2 | <i>Infektionsscreening</i> | 28 |
| 4.3 | <i>Förvaringstid</i> | 28 |

| | | |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4 | <i>Patient som avlider</i> | 28 |
| 4.5 | <i>Information och samtycke till förvaring av könsceller och vävnader</i> | 29 |
| 5. | Dokumentation och uppföljning | 30 |
| 5.1 | <i>Dokumentation</i> | 30 |
| 5.2 | <i>Uppföljning</i> | 30 |
| 6. | Att informera patienten | 32 |
| 6.1 | <i>Allmänt</i> | 32 |
| 6.2 | <i>Etiska aspekter</i> | 33 |
| 7. | Utvecklingsområden | 34 |
| 7.1 | <i>Samverkan mellan olika delar av sjukvården</i> | 34 |
| 7.1.1 | Hur länge ska könsceller och gonadvävnad sparas?..... | 34 |
| 7.1.2 | Metodutveckling..... | 34 |
| 7.1.3 | Uppföljning av patientgrupp..... | 35 |
| 8. | Referenser | 36 |
| | Bilaga 1 | 40 |
| | Klassificering av risker för infertilitet | 40 |
| | Bilaga 2 | 41 |
| | Arbetsgruppen | 41 |
| | Bilaga 3 | 43 |
| | Bilaga 4 | 44 |
| | Bilaga 5 | 48 |

1. Inledning

1.1 Uppdraget

Detta dokument är utarbetat av en arbetsgrupp med företrädare från reproduktionsmedicin, cancersjukvård och vävnadsområde könsceller (se bilaga 2). Sveriges kommuner och regioner, SKR (f.d. SKL) har gett arbetsgruppen i uppdrag att ta fram svenska nationella riktlinjer avseende åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos vuxna, se nedan. Noteras bör att det även finns internationella rekommendationer från 2006 (ASCO) (Lee S *et al.* 2016; Oktay *et al.* 2018) som uppdaterats fortlöpande, senast 2018.

Hos patienter som riskerar behandlingsorsakad infertilitet på grund av att deras könsceller (ägg respektive spermier) förstörs och/eller bildningen av nya könsceller upphör då gonaderna (äggstockar respektive testiklar) skadats, kan under vissa förutsättningar reproduktionsförmågan bevaras genom tillvaratagande av könsceller eller gonadvävnad (s.k. egendonation) innan behandlingen initieras.

Rutinerna för detta skiljer sig idag över landet och en del av metoderna är under utveckling. Mycket arbete pågår inom detta område och nya metoder som tidigare har varit experimentella kan komma att bli klinisk rutin.

Denna arbetsgrupp har därför identifierat de kliniskt etablerade åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan som finns idag och sammanställt dem i detta dokument.

Uppdraget är enligt SKR/Vävnadsrådet följande:

Vävnadsrådet ska, genom en arbetsgrupp inom könscellsområdesgruppen tillsammans med företrädare för specialistföreningar inom reproduktionsmedicin och vuxencancervård, belysa följande områden och föreslå åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos vuxna med hjälp av egendonation av könsceller:

- Främjande av likvärdig vård inom landet, oavsett personens kön, för de patienter som riskerar behandlingsorsakad infertilitet.
- Egendonation av könsceller/gonadvävnad ska erbjudas lika i hela landet.
- Konsensus om hur behandlingsorsakad infertilitet definieras.
- Nationella riktlinjer för åldersgränser vid fertilitetsbevarande behandlingar.
- Nationella riktlinjer för vilket antal barn en person kan ha och ändå erbjudas fertilitetsbevarande behandling.
- Hur processen kan följas via register. Idag registreras oocyt (ägg)- och embryofrysning som fertilitetsbevarande åtgärd, samt behandlingar efter dessa, i Q-IVF (Svenska kvalitetsregistret för assisterad befruktning).
I framtiden bör även infrysning av spermier som fertilitetsbevarande åtgärd och även frysning av ovarialvävnad samt testikelvävnad registreras. Även användning av tillvarataget material bör registreras.
- Utarbeta flerspråkiga informationsmaterial.
- Verka för ökad kunskap om fertilitetsbevarande åtgärder och bidra till ökad kompetens som underlag för beslut och åtgärder till vårdgivare, vårdpersonal och allmänhet.

1.2 Begränsningar

Detta dokument beskriver endast åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos patienter som riskerar *behandlingsorsakad infertilitet*, där behandling med cytostatika, strålning eller kirurgi kan leda till infertilitet. Det gäller inte infertilitetsrisk som är medfödd eller direkt orsakad av sjukdom eller skada.

Det är angeläget att betrakta dessa behandlingsrelaterade skador som en egen kategori och skapa egna regelverk, som kan avvika från dem som finns för assisterad befruktning p.g.a. infertilitet. Det rör sig om olika situationer och en mer generös tillämpning är rimlig. Förmågan att kunna få barn är en viktig aspekt av människors livskvalitet, varför åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan bör betraktas som *en del av behandlingen* och inte som en fristående insats.

Till behandlingsorsakad infertilitet räknas också tillvaratagande av ägg eller spermier för person med könsdysfori inför behandlingsstart med könsbekräftande hormoner och/eller borttagande av gonader.

Resursrelaterade begränsningar för offentligt finansierade fertilitetsbevarande åtgärder

Fertilitetsbevarande åtgärder innebär en hög kostnad och också undanträngningseffekter inom den offentligt finansierade sjukvården. Detta gör att resursrelaterade begränsningar måste finnas.

För kvinnor minskar fertiliteten p.g.a. minskning av ovarialreserven samt sämre kvalitet på äggen med stigande ålder. Ur ett resursperspektiv är det därför lämpligt med en 40-årsgräns för frysning av ägg eller embryon. Denna åldersgräns är den som allmänt tillämpas vid assisterad befruktning i Sverige för offentligt finansierade kliniker. När det gäller ovarialvävnad finns internationellt olika åldersgränser, som varierar mellan 30 och 35 år. När vävnaden återtransplanteras så tar det upp till en vecka att revaskularisera och under denna period förstörs en betydande andel ägg. Därför är det lämpligt med en lägre åldersgräns för att tillvarata ovarialvävnad än för äggfrysning.

För män finns sedan länge en gräns på 56 år för behandling med assisterad befruktning vid offentligt finansierad klinik. Man har då gjort bedömningen att denna åldersgräns gör det möjligt för mannen att medverka under barnets uppväxt.

- Oocytvitriifiering < 40 års ålder
- Embryofrysning < 40 års ålder
- Ovarialvävnadsfrysning < 32 års ålder
- Spermiefrysning < 56 års ålder

För samtliga åtgärder får den person som ska genomgå offentligt finansierad fertilitetsbevarande åtgärd tidigare ha *maximalt två barn* som denna är juridisk förälder till. Detta oavsett om eventuell partner också är förälder till barnen, ny partner finns utan gemensamt barn eller om personen är ensamstående. Remiss för fertilitetsbevarande åtgärd ska innehålla information om antalet barn.

Andra patientgrupper

Vissa av metoderna som beskrivs i dokumentet kan användas för andra patientgrupper som behöver hjälp med egendonation av könsceller. Men dokumentet i sin helhet är inte utformat för dessa patientgrupper.

Dokumentet omfattar inte barn som riskerar behandlingsorsakad infertilitet. VOG könsceller har tidigare utarbetat motsvarande nationella rekommendationer för denna patientgrupp. (Rodriguez-Wallberg *et al.* 2019)

Användning av bevarat material

Dokumentet beskriver inte i detalj hur och när sparade könsceller och vävnad kan användas senare i livet. Användningen förväntas ske i enlighet med de regelverk och de metoder som då är tillämpliga.

Finansiering

Dokumentet berör inte finansieringen av beskrivna åtgärder.

1.3 Målgrupp för dokumentet

Målgruppen för detta dokument är framför allt onkologer, hematologer, endokrinologer, kirurger, gynekologer och andra läkare med patienter för vilka behandling av sjukdomen riskerar orsaka infertilitet, samt läkare och laboratoriepersonal verksamma inom reproduktionsmedicin, gynekologi och andrologi.

Dokumentet är även riktat till övrig vårdpersonal som har kontakt med denna patientgrupp och ska vara till stöd i det praktiska vardagsarbetet och ett kunskapsunderlag för att utveckla och främja den reproduktionsbevarande vården av denna patientgrupp.

Dokumentet är också tänkt att kunna användas av tjänstemän i beställar- och produktionsorganisationerna för planering, avtal och uppföljning. Det kan även läsas av patienter, politiker och andra intresserade.

1.4 Bakgrund

Skador på gonaderna kan orsakas av behandling mot cancer eller andra sjukdomar där patienterna erhåller cytostatika, strålbehandling eller kirurgi. Det är viktigt att tvärprofessionella samarbeten skapas för att optimera omhändertagande och behandling, vilken ofta behöver genomföras under stor tidspress.

Patient och anhöriga är i regel väl insatta i den aktuella sjukdomen och aktivt kunskapssökande. Därför efterfrågas åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan i ökande utsträckning.

1.5 Referensgrupper och fastställande

Dokumentet med bilagor har skickats till referensgrupper enligt lista i bilaga 3. Kommentarer och ändringsförslag från dessa har införlivats i dokumentet. Efter att dokumentet fastställts av Vävnadsrådet, som arbetar på uppdrag av Sveriges Kommuner och Regioner, är det sedan upp till regionerna att besluta om riktlinjer för vården i respektive region.

Åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan – en översikt

Åtgärderna finns närmare beskrivna i bilaga 4 och bilaga 5.

Kvinnor:

- tillvarata och vitrifiera (frysa) mogna oocyter (ägg) efter hormonstimulering
- tillvarata och frysa embryon (befruktade ägg) efter hormonstimulering
- tillvarata och frysa ovarialvävnad (äggstocksvävnad). Denna metod har uppvisat goda resultat hos vuxna kvinnor, men betraktas fortfarande vara under utveckling. Metoden kan erbjudas när andra alternativ inte är tillämpliga, t.ex. om patienten behöver omedelbar cancerbehandling, eller om patienten inte önskar/kan genomgå hormonell stimulation och transvaginal äggaspiration

Män:

- tillvarata och frysa ejakulerade spermier
- frysa spermier efter aspiration från bitestikel och/eller testikel eller extraherade från öppen testikelbiopsi

Personer med könsdysfori:

- tillvarata och frysa ejakulerade spermier
- frysa spermier efter aspiration från bitestikel och/eller testikel eller extraherade från öppen testikelbiopsi
- tillvarata och vitrifiera mogna oocyter efter hormonstimulering
- tillvarata och frysa embryon (befruktade ägg) efter hormonstimulering
- tillvarata och frysa ovarialvävnad (äggstocksvävnad).

2. Bedömning av lämplig åtgärd

Bedömning av lämplig reproduktionsbevarande åtgärd för en enskild patient måste alltid göras individuellt, beroende på den kliniska situationen och i samråd med patientens ordinarie behandlande läkare. Den kalkylerade infertilitetsrisken utifrån planerad behandling är central. Patientens kliniska status och etiska aspekter måste vägas in. Dessa aspekter beskrivs i de kommande avsnitten.

Tidsaspekten är mycket väsentlig. Det är viktigt att initiera eventuella fertilitetsbevarande åtgärder tidigt i förloppet. Remiss ska nå reproduktionsmedicinsk enhet så snart diagnos är fastställd och preliminär behandlingsplan föreligger. Detta kan vara redan innan patienten kommit till behandlande klinik.

2.1 Etablerade metoder eller metoder under utveckling

Vi vet idag inte vilka forskningsområden som kommer att utvecklas snabbast. Det är möjligt att de metoder som idag är under utveckling och som beskrivs i detta dokument blir självklara rutinmetoder i framtiden. Utvecklingen kan också gå framåt så att t.ex. stamcellsforskningen kanske kan erbjuda möjligheter att framställa gonadceller från andra vävnader.

En viktig frågeställning är om en reproduktionsbevarande åtgärd ska vidtas innan det finns en användbar metod med vilket det sparade materialet kan användas för framtida fertilitetsbehandling. Unga vuxna som idag genomgår gonadskadande behandling kommer kanske inte att vara aktuella för föräldraskap på ett flertal år. Detta är ett forskningsintensivt område där nya metoder i framtiden kan ha utvecklats och etablerats. Bedömningen är därför, att om det är rimligt utifrån den kliniska situationen kan tillvaratagande av vävnad från ovarium eller testikel övervägas även i de fall där det idag inte finns en klinisk metod för användande av materialet.

2.2 Risk för infertilitet

Fertilitetsproblem som gör att man söker hjälp hos sjukvården föreligger hos cirka 10–15 % av svenska par. Gonadskadande behandling, såsom cytostatika- och strålbehandling samt kirurgi vid cancer, ökar risken för infertilitet i varierande grad. De vanligaste cancerformerna hos vuxna patienter under 40 år är (utan inbördes ordning); bröstcancer, testikelcancer, gynekologiska maligniteter, melanom, lymfom, leukemier, sarkom, sköldkörtelcancer samt maligna hjärntumörer. Även unga patienter med autoimmuna sjukdomar såsom t.ex. SLE och vaskuliter kan erhålla cytostatika med ökad risk för infertilitet. Autolog stamcellstransplantation, som ger hög risk för gonadskada, används numera även vid icke-maligna tillstånd, såsom multipel skleros.

Det finns flera publikationer (Socialstyrelsen 2018; Rodriguez-Wallberg *et al.* 2014a och 2014b; Schüring *et al.* 2018; Parenthood in long-term survivors 2014; Presti *et al.* 2004; The effects of paclitaxel 2010; Torino *et al.* 2014; Ruddy *et al.* 2015; Abusief *et al.* 2010) avseende enskilda cancerläkemedels negativa effekter på fertiliteten, men då en behandling vanligen består av en kombination av flera preparat blir riskökningen av ett specifikt läkemedel svårvärderad.

Utöver detta finns troligen individuella skillnader mellan människor vad gäller känslighet för gonadskadande effekt av ett och samma läkemedel. Vi har idag inte tillräcklig kunskap om hur stora dessa individuella skillnader är och ännu inga metoder för att identifiera särskilt känsliga individer. De senaste åren har det utvecklats nya grupper av läkemedel mot cancer, såsom monoklonala antikroppar, tyrosinkinashämmare och immunologiska läkemedel. Vilken effekt dessa läkemedel har på fertiliteten är ännu okänd.

Kvinnors och mäns fertilitet kan bli permanent eller övergående påverkad av cancerbehandlingen.

För män kan det, vid t.ex. testikelcancer och Hodgkins lymfom, finnas en sjukdomsrelaterad nedsatt spermiekvalitet redan före start av cytostatikabehandling (Lee *et al.* 2017). Detta kan tillsammans med påverkan av cytostatika leda till en betydande försämring av fertiliteten efter cancerbehandlingen.

För kvinnor gäller också att vissa sjukdomar och tillstånd, t.ex. reumatiska autoimmuna sjukdomar (Somers *et al.* 2017), samt BRCA-mutationer har rapporterats ge en nedsatt ovarialreserv redan i unga år (Lambertini *et al.* 2017; 59:61–70; Rodriguez-Wallberg and Oktay 2012).

För kvinnor har ålder vid exponering för den gonadskadande behandlingen en stor betydelse. Kvinnans äggreserv minskar med åldern och risken för att utveckla nedsatt fertilitet efter avslutad behandling är därmed högre. Trots fortsatta menstruationer kan kvinnans fertilitet vara påverkad p.g.a. en minskad äggstocksreserv. Infertilitet kan också bli manifest först senare i livet i form av ett tidigt inträde i klimakteriet.

Vid behandling av kvinnor med bröstcancer finns ytterligare aspekter att ta hänsyn till. Patienter med receptorpositiva tumörer som erhåller hormonbehandling under 5–10 års tid kommer, med hänsyn till åldern, ha en sämre äggreserv efter avslutad behandling, även om inte cytostatika ges (Rodriguez-Wallberg and Oktay 2012).

2.3 Riskgrupperingar

2.3.1 Cytostatika

I bilaga 1 finns en tabell med klassificering av infertilitetsrisken orsakad av några olika cytostatika och stråldoser, i de fall där det föreligger känd kunskap om skaderisken.

De preparat där fakta är otillräckliga för att göra en sådan riskevaluering, liksom flera kombinationsbehandlingar med olika preparat och riskprofiler, är inte med i klassificeringen.

Klassificeringen kan användas som en *grov uppskattning* av infertilitetsrisken i det individuella fallet, där den totala behandlingen med tänkbara additiva negativa effekter av de olika preparaten, antalet givna kurer, vilken typ av sjukdom patienten behandlas för och patientens ålder får vägas in i riskbedömningen.

2.3.2 Strålbehandling

Gonaderna hos både män och kvinnor är mycket känsliga för strålbehandling. Skadan på ovarier/testiklar beror på strålbehandlingens fraktionering, totaldos och på strålfältets utbredning.

Behandling som ger sekundär påverkan på gonaderna, som höga stråldoser mot hypofys/hypotalamus, är inte med i bilaga 1 eftersom extern hormonbehandling med hypofyshormoner kan återställa fruktsamheten i dessa fall.

Män

Hos män är de hormonproducerande Leydigcellerna mer strålresistenta än de spermieproducerande cellerna och därför kan man se en bevarad testosteronproduktion trots avsaknad av spermier (azoospermi). Leydigceller kan tåla doser upp till 20 Gy, medan doser över 2 Gy i de flesta fall ger azoospermi, även om den vid dessa dosnivåer kan vara reversibel. Stråldoser på 4–6 Gy åstadkommer oftast en mycket långvarig eller irreversibel skada på spermieproduktionen (Rodriguez-Wallberg *et al.* 2014; Skinner *et al.* 2017; Shalet 1993; Felice *et al.* 2019; Howell and Shalet 2005). Den individuella variationen är dock avsevärd.

Kvinnor

Kvinnans ålder och ovarialreserv har betydelse för hur stor ovarialskanan blir efter genomgången strålbehandling. En ungefärlig dos på 2 Gy ger en förlust av 50 % av ovarialfolliklarna (Wallace *et al.* 2003). Även strålbehandling mot uterus och vagina kan ha betydelse för framtida fertilitet. Strålbehandling mot uterus kan leda till fibrosutveckling, nedsatt cirkulation och skada av livmoderslemhinnan, vilket kan resultera i infertilitet och graviditetskomplikationer såsom spontana aborter, prematur födsel och låg födelsevikt. Då cervix/vagina inkluderas i strålfältet finns en risk att utveckla stenoser. Riskökningen har med patientens ålder och given stråldos att göra. Vid doser mellan 14 och 30 Gy mot livmodern hos prepubertala flickor finns det risk för dysfunktion. Uterus hos prepubertala patienter är känsligare än hos vuxna. Patienter som erhållit strålbehandling mot lilla bäckenet bör följas noggrant under eventuell graviditet. (Wallace *et al.* 2005). Nyare strålbehandlingstekniker såsom intensity modulated radiotherapy (IMRT) och protonbehandling kan minska risken för sena biverkningar (Wo *et al.* 2009). Om reproduktionsbevarande åtgärd kan utföras, men livmodern blir allvarligt skadad vid strålbehandling, skulle i framtiden en surrogatmoder kunna komma i fråga. Detta sker i andra delar av världen men är inte tillåtet i Sverige idag. Eventuellt kan nya experimentella behandlingar utvecklas. Oocytvitriifiering för patienter, där strålbehandling mot livmodern planeras, ska således endast genomföras hos mycket unga personer, där en eventuell lagändring kan hinna genomföras som möjliggör användande av det tillvaratagna materialet. Det är olämpligt att uthämta ägg om det rör sig om en spridd livmoderhalscancer eftersom man måste sticka genom cancerområdet med risk för spridning av tumören.

2.3.3 Kirurgi

I de fall där man avlägsnar gonader kirurgiskt som led i cancerbehandlingen får patienten självklart fertilitetsproblem. Vid t.ex. äggstockscancer kan man inte genomföra oocytvitriifiering p.g.a. risken att sprida cancer om man stimulerar och aspirerar från ovarierna. Saknas livmoder finns med dagens lagstiftning ingen

möjlighet till behandling vare sig med egna eller donerade oocyter. En möjlighet för dessa patienter skulle i framtiden kunna vara uterustransplantation. De barn som fötts efter livmodertransplantation har varit resultatet av forskning, inte reguljär vård och behandling.

2.4 Risker med den fertilitetsbevarande åtgärden

Män

Framtagande av spermier via masturbering är en åtgärd utan medicinsk risk och ger en god möjlighet att bevara fertiliteten för framtiden. Om patientens allmäntillstånd inte tillåter att denne kan lämna vårdavdelningen bör logistik ordnas för transport av spermprov till ansvarig vävnadsinrättning. Om allmäntillståndet är så dåligt så att masturbering inte är möjlig kan annan åtgärd såsom kirurgiskt uthämtande av spermier diskuteras med specialistläkare inom reproduktionsmedicin, om det finns tidsutrymme för detta. Cancersjukdomens behandling och prognos måste alltid prioriteras.

Specifika risker vid visst ingrepp:

- *Aspiration av spermier från bitestikel/testikel*
Kan ge upphov till blodutgjutelse och svullnad i pungen samt smärtor.
- *Testikelvävnadsuthämtning (biopsi)*
Kan ge upphov till blodutgjutelse och svullnad i pungen samt smärtor. Det finns en teoretisk risk att biopsi från testikel kan ge en störning av den normala testikelfunktionen och skulle då kunna vara en riskfaktor i sig för minskad framtida fertilitet.

Kvinnor

För kvinnor krävs mer invasiva åtgärder för att kunna ta tillvara ägg eller äggstocksvävnad. Ett krav för att genomföra invasiv åtgärd i reproduktionsbevarande syfte är att dessa ingrepp inte ska innebära en orimligt ökad risk med hänsyn till patientens status och till grundsjukdomen. Sådana risker finns sällan men cancerpatienter är generellt sjuka vid diagnos, vilket innebär ökad blödningsrisk,

trombosrisk, anestisirisk och infektionsrisk. Patientens allmäntillstånd ska tillåta åtgärden.

Vid risk för tumörspridning i samband med ingreppet, bör reproduktionsbevarande åtgärder inte erbjudas.

Specifika risker vid vissa ingrepp:

- *Hormonstimulering och oocytvitriifiering*

Risken för överstimuleringssyndrom kan minimeras genom särskilda stimuleringsprotokoll (användning av antagonistprotokoll, ibland kallat ”kort protokoll”, se bilaga 4). Att genomgå hormonstimuleringen kräver 10–14 dagar, varför denna behandling endast erbjuds patienter där cancerbehandlingsstart och -planering tillåter det. Det är därför viktigt med remiss till reproduktionsmedicinsk enhet tidigt i förloppet. För de personer som riskerar tidig menopaus, men där behandlingen inte slagit ut ovarialfunktionen helt, kan oocytffrysning utföras även *efter* avslutad cytostatikabehandling, dock tidigast sex månader efter avslutad behandling.

- *Ovarialvävnadsfrysning*

Vid mycket hög risk för framtida infertilitet kan man tillvarata en hel äggstock eller äggstocksbiopsier. Operation kan innebära risk för komplikationer såsom blödning och infektion.

2.5 Risker med återförande av celler/vävnad

Vid t.ex. leukemier föreligger en stor risk för att äggstocksbiopsin kan innehålla tumörceller. Kontamination kan även förekomma vid vissa solida tumörer. Vid kontamination med tumörceller kan vävnaden inte användas för återtransplantation. Metoder under utveckling skulle i framtiden kunna möjliggöra utmognad av oocyter eller spermier där man kan utesluta kontamination. Därför kan det i vissa fall vara lämpligt att tillvarata även kontaminerad vävnad. Det är viktigt att vara tydlig i informationen till patienten om detta.

2.6 Etiska aspekter

Beslutet om reproduktionsbevarande åtgärder bör föregås av dokumenterade etiska överväganden med avvägning risk mot nytta.

2.7 Möjlighet att fertiliteten kan bevaras med utförd åtgärd

De möjligheter som idag finns för att använda celler eller vävnad som tas tillvara måste vägas in vid beslut om ingrepp. Här nedan redovisas kort vilka möjligheter som finns med olika celler och vävnader.

- Det finns goda förutsättningar till bevarad fertilitet vid vitrifiering av oocyter. En avgörande faktor för chansen att uppnå fullgången graviditet är antalet vitrifierade oocyter. Genom att göra hormonstimulering med gonadotropiner har man möjlighet att få ut många ägg vid ett tillfälle. Det föreligger dock en individuell respons på stimuleringen. Man bör eftersträva ett så stort antal som möjligt, eftersom det ofta bara hinner göras en enda stimulering innan cancerbehandlingen behöver initieras. Chansen till barn genom att fertilisera upptinade oocyter är idag jämförbara med resultaten vid användandet av färska oocyter (Noyes *et al.* 2009; Grifo and Noyes 2010).

- Optimal tidpunkt för en graviditet efter genomgången cancerbehandling varierar med tumörtyp och mellan olika patienter. Beslutet bör grundas på patientens ålder, ovarialreserv och den individuella risken för ett eventuellt återfall. Beslutet om fertilitetsbehandlingen för att åstadkomma en graviditet ska tas i samråd med behandlade onkolog.
- Hos Hodgkin- och bröstcancerpatienter har man inte sett att graviditeten i sig skulle innebära en risk för återfall (Peccatori 2013; Weibull *et al.* 2016; Lambertini *et al.* 2018).
- Återtransplantation av fryst ovarialvävnad som tagits från vuxna kvinnor har resulterat i ett flertal graviditeter såväl i Sverige som internationellt. Födelse av allt fler barn (Yasmin *et al.* 2018) har rapporterats både efter in vitro fertilisering av uthämtade ägg från transplantaten och efter spontana graviditeter där ovarialvävnad återtransplanterats. Metoden är fortfarande att betrakta som under utveckling (Rodriguez-Wallberg *et al.* 2016). Det finns goda förutsättningar att frysförvara spermier. Spermieöverlevnad efter frysning varierar stort mellan olika personer men kan också påverkas av frysning. Viktigt är att sträva efter att tillräcklig mängd spermier fryses ned för flera framtida fertilitetsbehandlingar, till exempel kan flera ejakulat behöva lämnas.
- När man tar vävnad från testiklarna är resultatet helt avhängigt om man kan finna spermier eller inte i materialet. Metoder för provtagning, beredning, infrysning och upptining av materialet är kritiska.

2.8 Medicinska risker för framtida barn

Studier på barn som fötts till föräldrar som tidigare behandlats för cancer har, med ett undantag, inte visat ökad risk för sjukdom eller missbildning (Signorelli *et al.* 2012;

van der Kooi *et al.* 2018). En dansk-svensk registerstudie (Ståhl *et al.* 2011), som inkluderade 8 670 nyfödda barn till män som har behandlats för cancer visade dock en något ökad risk för medfödda missbildningar (RR 1.17 (95 % CI 1.05-1.31)).

I flertalet fall behöver man använda assisterad befruktning när material efter fertilitetsbevarande åtgärd ska användas. Erfarenheten av de generella risker som finns hos barn födda efter olika former av assisterad befruktning visar bl.a. en viss ökning av medfödda missbildningar (Ståhl *et al.* 2011; Olson *et al.* 2005; Davies *et al.* 2012; Hansen *et al.* 2012; Li *et al.* 2013; Källén *et al.* 2010; Henningsen *et al.* 2018).

Personer som har strålbehandlats mot lilla bäckenet har en ökad risk för graviditetskomplikationer. Missfall, för tidiga förlossningar och lägre födelsevikter än normalt kan förekomma på grund av påverkan på livmodern. (Wallace *et al.* 2005; Wo *et al.* 2009; Gao *et al.* 2015).

Det finns i dagsläget begränsad kunskap om utfallet för de barn som föds efter fertilitetsbevarande åtgärder till föräldrar som genomgått cancerbehandling. Denna grupp kommer att öka i framtiden. En organiserad noggrann uppföljning av de barn som föds bör göras t.ex. med samkörning av existerande register såsom Medicinska födelseregistret och Cancerregistret och genom internationellt samarbete.

2.9 Information om alternativa sätt till föräldraskap bör ges till alla patienter

Alla patienter bör informeras om alternativa sätt att få barn, i de fall inte egna könsceller finns att tillgå. Alternativa behandlingsmetoder omfattar spermie- respektive äggdonation. De bör även informeras om möjligheten till adoption, men begränsningar kan förekomma utifrån grundsjukdomen. För de patienter där fertilitetsbevarande åtgärder är indicerade, men inte kan genomföras t.ex. p.g.a. patientens allmäntillstånd, är denna information utomordentligt viktig.

Även patienter som genomgår fertilitetsbevarande åtgärder bör informeras om alternativen, eftersom man trots genomförande av fertilitetsbevarande åtgärder inte kan garantera att användning av de sparade cellerna eller den sparade vävnaden kommer att resultera i barn.

2.10 Tillvaratagande av könsceller *efter* avslutad cancerbehandling

Om tillvaratagande och frysning av könsceller inte kunnat genomföras innan cancerbehandlingen, så kan man för vissa patientgrupper göra detta efter avslutad primärbehandling.

Det gäller framför allt kvinnor där gonadskadan, i kombination med stigande ålder, gör att hon får en fortlöpande försämring av ovarialfunktionen och riskerar tidig menopaus. Vid recidiv av cancer, där det fortsatt finns kurativt syftande behandling, kan tillvaratagande och frysning av könsceller göras innan start av ny cancerbehandling. Optimal tidpunkt för fertilitetsbevarande åtgärder efter avslutad cancerbehandling är inte etablerad, men den kliniska rekommendationen är att man bör avvakta minst ett halvår efter avslutad behandling. För bröstcancer finns en rekommendation att på grund av tamoxifens teratogena effekter och långa halveringstid bör preparatet sättas ut åtminstone två månader före försök att bli gravid (Braems *et al.* 2011; Azim *et al.* 2012). Avseende trastuzumab anses det säkert om preparatet blivit utsatt tre månader före graviditet.

Hos män beror en eventuell långsiktig återhämtning av spermaproduktionen på vilken behandling patienten har genomgått och det kan finnas anledning att kontrollera spermprov flera år efter genomgången behandling. Vid pågående behandling med testosteron för hypogonadism måste denna upphöra under cirka 3–6 månader för att spermaproduktionen ska kunna värderas.

3. Val av reproduktionsbevarande åtgärd

Detta avsnitt beskriver beslutprocessen för val av reproduktionsbevarande åtgärd. Beskrivningen är uppdelad i tre avsnitt; kvinnor, män och personer med könsdysfori.

3.1 Kvinnor

Detta avsnitt beskriver beslutsstöd för ansvarig läkare vid val av reproduktionsbevarande åtgärd för kvinnor som ska genomgå en behandling som kan påverka äggstockarna så att fertiliteten försämras eller försvinner. Bilaga 4 innehåller en mer detaljerad beskrivning av hela kedjan från tillvaratagande, beredning, frysning, förvaring och användning av ägg och äggstocksvävnad.

Det är viktigt att kvinnor får möjlighet till individuellt samtal. De bör få information om riskerna för fertiliteten av den gonadskadande behandlingen och vilka åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan som är möjliga, samt vilka risker detta i sin tur kan innebära. Det är viktigt att informationen ges av specialist inom reproduktionsmedicin. Ordinarie behandlande läkare bör således inte ta det fulla informationsansvaret.

Behandling som medför låg risk för infertilitet

Om det är väl känt att påverkan på äggstockarna inte är trolig rekommenderas generellt inte någon reproduktionsbevarande åtgärd innan cancerbehandlingen inleds. Efter avslutad cancerbehandling, kan i enskilda fall en uppföljning göras för att undersöka eventuell fertilitetspåverkan.

Behandling som medför intermediär, hög eller mycket hög risk för infertilitet eller där risken för infertilitet är okänd

Kvinnor ska – om det finns tid – erbjudas att genomgå hormonstimulering, ägguttag och oocyt-/embryovitrifiering. Det finns mångårig erfarenhet av frysning av embryon, medan oocytvitrifiering är en nyare teknik. Embryofrysning har tidigare ansetts vara

den metod där man med störst säkerhet kan ge information om resultatet vid senare användning. Numera finns mycket erfarenhet av användning av vitrifierade oocyter, som ger jämförbara resultat som vid användning av färska ägg. Det finns också fördelar psykologiskt och juridiskt med oocytvitrifiering som bör beaktas vid val av metod. Om t.ex. paret längre fram separerar kan frysta embryon enligt lag inte användas. Dessutom har embryon en tillåten frystid på 10 år, medan frystiden för ägg inte är begränsad, vilket kan vara en viktig aspekt om kvinnan är yngre vid tiden för nedfrysning.

Då omedelbar start av gonadskadande behandling är nödvändig ska erbjudande om frysning av vävnad från ovarium övervägas, om inte kontraindikationer finns (Wallace *et al.* 2014).

Risk för tidig menopaus

En del av de behandlingar som ges till unga kvinnor ger inte en omedelbar total ovarialsvikt. De flesta får tillbaka reproduktionsförmågan. Det finns dock risk för en förkortad fertil period, som kan variera från ganska obetydligt till avsevärt förkortad. Vid misstanke om hotande ovarialsvikt bör remiss till reproduktionsmedicinsk enhet utfärdas för att värdera om fertilitetsbevarande åtgärd kan genomföras, samt för att kvinnan ska få en bedömning av sin fertilitetsmöjlighet. Prognosen för den framtida ovarialfunktionen kan bedömas genom mätning av AMH (anti-mülleriskt hormon), FSH, östradiol samt genom ultraljud av ovarier med bedömning av antalet antralfolliklar (AFC) (Steiner 2009; Brougham *et al.* 2012).

Transposition av ovarier

Detta är en kirurgisk metod för att flytta ovarierna ut ur ett planerat strålfält som kan vara aktuellt vid t.ex. behandling av cervixcancer, rektalcancer och Hodgkins lymfom. Metoden används numera sällan. Kända komplikationer är risk för kärlskador, benigna ovarial cystor, kronisk bäckensmärta och ovariemigration d.v.s. att ovariet spontant rör sig tillbaka ner i lilla bäckenet. Trots transposition kan ovariet förlora sin funktion

och därför rekommenderas parallell nedfrysning av ovarievävnad alternativt vitrifiering av oocyter/embryon (Wo *et al.* 2009).

Behandling med GnRH-agonist

För andra cancerformer än bröstcancer saknas evidens att samtidig behandling med GnRH- (Gonadotropin releasing hormone) agonist ger förbättrad fertilitet efter cytostatikabehandlingen.

Ett flertal randomiserade studier finns publicerade, där man i fertilitetsbevarande syfte randomiserat premenopausala bröstcancerpatienter med planerad cytostatikabehandling till tilläggsbehandling med GnRH-agonist eller inte, för att minska risken för cytostatikainducerad infertilitet (Song *et al.* 2013; Lambertini *et al.* 2015; Leonard *et al.*, 2017; Zhang *et al.* 2018; Moore *et al.* 2019.) Resultaten avseende effekt var något motsägelsefulla, och få av de publicerade studierna rapporterade data om graviditetsutfall, utan i stället tveksamma surrogatmått på ovariell funktion såsom andel med amenorrhé vid olika tidsintervall efter avslutad cytostatikabehandling. En meta-analys av de fem största studierna publicerades dock 2018 och visar att samtidig behandling med GnRH-agonist ger en signifikant lägre risk för prematur ovariell insufficiens (14,1 % vs 30,9 %, $p=0,001$) liksom ett högre graviditetsutfall (10,3 % vs 5,5 %, $p=0,03$) (Lambertini *et al.* 2018). På basen av tillgänglig evidens får således samtidig behandling med GnRH-agonist rekommenderas till alla premenopausala bröstcancerpatienter som ska ha cytostatikabehandling. GnRH-agonistbehandlingen bör starta åtminstone en vecka före cytostatikastart och avslutas först ett par veckor efter att sista cykeln cytostatika är given.

Behandling med GnRH-agonister i fertilitetsbevarande syfte vid bröstcancer ska ses som *komplementär* och ska inte ersätta de etablerade metoderna med frysning av oocyter och embryon.

3.2 Män

Detta avsnitt beskriver beslutsstöd för ansvarig läkare inför val av reproduktionsbevarande åtgärd för män som ska genomgå en behandling som kan påverka testiklarna så att fertiliteten försämras eller försvinner. Bilaga 5 innehåller en mer detaljerad beskrivning av hela kedjan från tillvaratagande, beredning, frysning, förvaring och användning av spermier och testikelvävnad.

Män som ska genomgå gonadskadande behandling ska få information kring bevarande av spermier av sin behandlande läkare samt i särskilda fall av läkare med reproduktionsmedicinsk kompetens.

Behandling som medför låg risk för infertilitet

För denna grupp bör endast undantagsvis frysning av spermier erbjudas. Efter avslutad cancerbehandling, kan i enskilda fall en uppföljning göras för att undersöka eventuell fertilitetspåverkan.

Behandling som medför intermediär, hög eller mycket hög risk för infertilitet eller där risken för infertilitet är okänd

Mannen ska erbjudas frysbevaring av spermier *inför* start av cytostatikabehandling eller strålbehandling där testiklarna är inom strålfältet. Om han inte kan lämna ett ejakulat med levande spermier, kan invasiva ingrepp genom aspiration från bitestikel/testikel eller öppen biopsi från testikel övervägas

3.3 Personer med könsdysfori

Patienter med könsdysfori kan sedan 2013 erbjudas fertilitetsbevarande åtgärder som led i könskorrigering till upplevt kön.

Vid könskorrigering från tilldelat till upplevt kön önskar de flesta patienter genomgå hormonell behandling och ibland operationer av könsorganen i försök att uppnå

kroppsliga resultat som överensstämmer med det upplevda könet. Detta innebär i vissa fall borttagande av testiklar eller äggstockar. Många patienter väljer idag endast behandling med hormoner och avstår från kirurgiska ingrepp i könsorganen. Även dessa patienter erbjuds fertilitetsbevarande åtgärder, då det är oklart om långvarig könsbekräftande hormonell behandling nedsätter den fertila förmågan.

Fertilitetsbevarande åtgärder erbjuds även de patienter som upplever sig som vare sig som man eller kvinna, men önskar hormonell behandling som avviker från det medfödda könet.

Patienter bör informeras om att nedfrusna gameter endast kan användas enligt det regelverk som kommer att råda när assisterad befruktning senare längre fram i livet är aktuell.

I kapitlet nedan nämns begreppen transkvinna och transman. En transkvinna har tilldelats manligt kön vid födelsen och korrigerat till kvinnligt kön. En transman har tilldelats kvinnligt kön vid födelsen och korrigerat till manligt kön.

3.3.1 Transkvinnor

Patienter erbjuds infrysning av spermier. Åldersregler gäller som vid fertilitetsbevarande åtgärd av annan orsak. Om patienten redan är under hormonell behandling får denna avbrytas och spermprov lämnas tidigast efter 2–3 månader. Om inga spermier hittas lämnas nytt spermprov vid ytterligare några tillfällen upp till sex månader. Regelbundna utlösningar förbättrar spermakvalitet vilket patienten bör informeras om. Vid kvarstående azospermi (avsaknad av spermier) efter 6 månader bör patienten utredas enligt gängse riktlinjer och aspiration från bitestikel eller testikelbiopsi övervägas.

3.3.2 Transmän

Patienter erbjuds infrysning av oocyter efter sedvanlig hormonell stimulationsbehandling innan start av planerad könskonträr hormonell behandling. Åldersregler gäller som vid fertilitetsbevarande åtgärd av annan orsak. Om patienten lever med biologiskt född man där paret i övrigt uppfyller villkor för assisterad befruktning, kan även embryon frysas. Embryona är då parets och får endast användas av paret gemensamt. Samma regler för frysförvaringstid av embryon gäller som för andra par. Transmän med kvarvarande fertil förmåga, men som är under könskonträr hormonell behandling, kan vid fertilitetsönskemål avsluta denna behandling och därefter genomgå stimulering och oocyt- eller embryofrysning. Transmän med bevarad fertil förmåga kan genomgå behandling med insemination eller IVF som ensamstående, och detta även efter byte av juridiskt kön. I lagtexten skrivs dock hela tiden ”den ensamstående kvinnan” och det kan vara oklart hur detta ska tolkas. Det är långsiktigt lämpligt med könsneutral lagtext.

4. Relevanta lagar och regler

4.1 Allmänt

Följande lagar och föreskrifter är relevanta och styrande för egendonation av könsceller och vävnad. Denna uppräknig kan vara inkomplett:

- Lag (2006:351) om genetisk integritet m.m. Lag om ändring i lagen (2006:351) om genetisk integritet m.m. från 2016 avseende bl.a. ensamstående kvinnor hittar du här: <http://rkrattsdb.gov.se/SFSdoc/16/160018.PDF>
- Lag om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler (SFS 2008:286)
- Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.
- Förordning om kvalitets- och säkerhetsnormer vid hantering av mänskliga vävnader och celler (SFS 2008:414)
- Socialstyrelsens föreskrifter om donation och tillvaratagande av organ, vävnader och celler (SOSFS 2009:30)
- Föreskrifter om vävnadsinrättningar i hälso- och sjukvården (SOSFS 2009:31)
- Föreskrifter och allmänna råd om användning av vävnader och celler i hälso- och sjukvården och klinisk forskning (SOSFS 2009:32)
- Lagändring avseende sterilisering vid ändrad könstillhörighet från 2013 finns reglerat i följande lagtext:
https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/steriliseringslag-1975580_sfs-1975-580
- Den stora lagändringen som trädde i kraft 1/1 2019 avseende bl.a. förlängd frysförvaringstid för embryon (10 år), donation av embryon och dubbeldonation (både ägg och spermier) hittas i "Modernare regler om assisterad befruktning och föräldraskap":
<https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2018/12/nya-lagar-2019-inom-justitiedepartementets-omraden/>

I följande avsnitt beskrivs krav som härrör från vävnadsregelverket, som gäller vid egendonation av könsceller.

4.2 Infektionsscreening

I samband med tillvaratagande av könsceller och vävnad tas prover för infektionsscreening:

Patienten ska lämna prov för att testa förekomsten av HIV 1 och 2, hepatit B och C, HTLV I/II samt förekomst av syfilis. Analyserna ska utföras vid ackrediterat laboratorium. Positiva fynd utesluter inte tillvaratagande av vävnad/könsceller. Vid positiva fynd föreskrivs separat förvaring för att motverka korskontamination.

4.3 Förvaringstid

För spermier och oocyter finns inga biologiska eller nationella regelmässiga begränsningar i tid. Frysförvaringstid kan vara reglerad på regionnivå för offentlig sjukvård men omfattar normalt inte privat sjukvård. För förvaring av befruktade ägg (embryon) finns en maximal frysförvaringstid på tio år, men dispens för förlängd förvaring kan medges av Rättsliga rådet, Socialstyrelsen. Information om dessa regelverk bör finnas med i patientinformationen som patienten ska erhålla vid frysningstillfället.

4.4 Patient som avlider

Om patienten avlider får tillvaratagna könsceller/vävnader inte användas. Det infrysta materialet kan inte användas till fertilitetsbehandling av någon annan än patienten själv. Om patienten tidigare samtyckt till att könscellerna/vävnaden sparas i biobank för forskning och andra medicinska ändamål så får de sparas. Vävnadsinrättningarna rekommenderas att göra en årlig kontroll av fryst material mot befolkningsregistret och destruera könsceller/vävnader från avlidna personer.

4.5 Information och samtycke till förvaring av könsceller och vävnader

Tillämpliga delar av biobankslagen (2002:297) gäller även för vävnader och könsceller som ska förvaras för egendonation, det vill säga vid fertilitetsbevarande åtgärder. En viktig del är kravet på information och samtycke. För att vävnader och celler ska få förvaras krävs att patienten har fått information och gett sitt samtycke till förvaringen.

5. Dokumentation och uppföljning

5.1 Dokumentation

Tillvaratagande, beredning och användning ska dokumenteras för att uppnå full spårbarhet i enlighet med regelverket för vävnader och celler för användning på människa. Utöver denna dokumentation ska följande dokumenteras vid åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos kvinnor och män samt personer med könsdysfori.

1. Informationen som patient erhållit om åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan och beslutet om åtgärd ska dokumenteras och förvaras som en journalhandling. Dokumentationen bör innefatta beskrivningar av hur man vägt risk mot nytta, hur informations- och samtyckesprocessen gått till, vilka patientens överväganden och ställningstaganden varit samt det beslut man nått fram till.
2. Överenskommelse om och samtycke till frysförvaring av könsceller/gonadvävnad ska dokumenteras och vara undertecknad av patient. Kliniken/vävnadsinrättningen ansvarar för att detta görs. Dokumentmallarna *Samtycke gällande frysförvaring av spermier/testikelvävnad* respektive *Samtycke gällande frysförvaring av obefruktade oocyter/äggstocksvävnad* kan användas. Samtyckeshandlingarna ska förvaras i patientens journal.
3. Efter infrysningen av könscellerna/gonadvävnaden ska patient och inremitterande läkare få bekräftelsebrev om resultatet av frysningen. Resultat och given information ska dokumenteras i patientens journal.

5.2 Uppföljning

Kvinnor bör 6–12 månader efter avslutad gonadskadande behandling, eller senast vid avslutande besök på cancerbehandlande klinik, erbjudas remiss till specialistläkare inom reproduktionsmedicin för utvärdering av den reproduktiva förmågan. Infrysta

ägg ska inte destrueras förrän kvinnan uppnått den ålder då fertiliteten normalt är i starkt avtagande.

Män som genomgått gonadskadande behandling bör senast ett år efter avslutad gonadskadande behandling erbjudas att lämna spermaprov för kontroll och uppföljning hos specialistläkare inom reproduktionsmedicin. Man bör inte destruera infrysta prover även om kontrollproverna är av normal kvalitet, då denna patientgrupp har viss recidivrisk och man inte heller i detalj känner till långsiktiga effekter på spermiekvaliteteten.

6. Att informera patienten

6.1 Allmänt

Det är viktigt att patienten får bästa tillgängliga information. Informationen bör beskriva riskerna för infertilitet som cancerbehandlingen medför och möjliga åtgärder för att kunna få barn i framtiden, och beröra både etablerade metoder och metoder under utveckling.

Kvinnor och män samt personer med könsdysfori ska ges samma möjligheter till information och reproduktionsfrämjande insatser. Det har rapporterats att män i mycket högre utsträckning än kvinnor får information om risker för infertilitet samt möjligheter till reproduktionsbevarande åtgärder inför cancerbehandling.

Informationen om den reproduktiva förmågan bör ges av specialistläkare inom reproduktionsmedicin och inte enbart patientansvarig läkare. I stort sett alla patienter som utsätts för behandling med hög risk för skada på äggstockar eller testiklar har behov av informationssamtal, även om åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan av något skäl inte blir aktuellt. Informationen måste vara saklig och uppriktig vad gäller såväl möjligheter som begränsningar i framtiden. Under samtalen ska patienten informeras om att åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan inte garanterar att man i framtiden kan få egna biologiska barn, men att åtgärderna kan innebära en möjlighet. Man bör också informera om alternativa sätt att bli förälder, som spermie-/äggdonation eller adoption. Det kan vara av värde att patienten inför ett beslut om fertilitetsbevarande åtgärd erbjuds stöd av kurator eller psykolog om så önskas, och om tid finns.

6.2 Etiska aspekter

Det upplevs ofta som positivt att ha ett samtal om fertilitetsbevarande åtgärder då det ger ett framtidshopp. Utifrån ett etiskt perspektiv finns det dock flera omständigheter i denna situation som försvårar ett informerat samtycke till bevarande av reproduktionsförmågan. Patienten kan ha svårt att fatta ett beslut av flera orsaker, till exempel:

- Patienten har nyligen fått en diagnos om allvarlig sjukdom. Oro och ängslan påverkar situationen
- Beslutet måste ofta fattas under stor tidspress
- Åtgärderna/teknikerna är inte alltid att anses som kliniskt vedertagna, utan kan vara under utveckling
- Åtgärderna/teknikerna är i många fall även komplexa, och vissa även förknippade med medicinska risker och psykologisk stress
- Svårigheter att förstå situationen och väga för- och nackdelar

7. Utvecklingsområden

7.1 Samverkan mellan olika delar av sjukvården

Det finns idag inte alltid etablerade rutiner för hur man ska tillgodose den reproduktiva hälsan för denna patientgrupp. Därför behöver klara rutiner för samverkan och övergång mellan olika delar av sjukvården skapas nationellt/regionalt.

Fertilitetsbevarande åtgärder kräver specialkunskap inom reproduktionsmedicin och kan utföras vid landets universitetssjukhus. Rutiner för remissflöde får tas fram lokalt inom regionerna.

7.1.1 Hur länge ska könsceller och gonadvävnad sparas?

I nuläget tillämpar offentligt finansierade vårdgivare till viss del olika åldersgränser för hur länge könsceller och gonadvävnad ska sparas och får användas. Det är sannolikt inte möjligt eller ens önskvärt med fasta tidsbegrepp då människors livssituationer är olika. Däremot är en samsyn och dialog kring tidsaspekten viktig för att få likvärdiga principer för behandling inom landet. Materialet kan överföras till privata vävnadsinrättningar. Tillvarataget material kan enligt rådande regelverk inte förmedlas till land med annan lagstiftning.

7.1.2 Metodutveckling

Metoder för nedfrysning/vitrifiering, förvaring och upptining av vävnad från äggstock eller testikel samt av enstaka spermier bör utvecklas/vidareutvecklas. Det finns behov av att utveckla alternativa frysmetoder anpassade efter det individuella spermaprovet för att optimera resultatet.

Metoder för återställande av reproduktionsförmåga efter frysförvaring av äggstocksvävnad bör utvecklas.

Möjligheten att genomgå uterustransplantation kan också i framtiden vara lämpligt i vissa fall.

I bilaga 4 och 5 finns en mer utförlig beskrivning av dessa utvecklingsområden för kvinnor respektive män.

7.1.3 Uppföljning av patientgrupp

Den patientgrupp för vilka fertilitetsbevarande åtgärder utförs bör följas upp över tid. Därför bör uppgifter om utförd behandling (t.ex. cytostatika, stråldos), eventuell reproduktionsbevarande åtgärd samt individernas reproduktiva hälsa beskrivas i journalen. Dokumentationen kan också med fördel göras genom att utöka befintliga register, såsom t.ex. nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning (Q-IVF) vilket kan samköras med cancerregistren.

8. Referenser

- Abusief *et al.* The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 2010; 116:791.
- Armuan *et al.* Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012 Jun 10;30(17):2147-53.
- Azim *et al.* Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01), *Breast Cancer Research and Treatment* 2012;133:387.
- Braems *et al.* Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The Oncologist* 2011;16:11:1547.
- Brougham *et al.* Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* June 2012 97(6):2059-76.
- Davies *et al.* Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803-13.
- Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011 Aug;96(2):277-85.
- Donoso, Tournaye and Devroey. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13(6):539-49.
- Felice *et al.* Radiation effects on male fertility. *Andrology* 2019; 7(1):2-7.
- Gao *et al.* Exposure to radiation therapy is associated with female reproductive health among childhood cancer survivors: a meta-analysis study. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32:1179-86.
- Grifo and Noyes. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril*. 2010; 93(2):391-6.
- Handlingsplan för donationsfrämjande arbete inom vårdgivarorganisationen år 2011-2013 (SKL, Nationell vävnadsdokumentation, Handlingsplan Donation; Version 2.0; Diariernr 11/496.
- Hansen *et al.* Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol* 2012;120:852-63.
- Henningsen *et al.* Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:816.
- Howell and Shalet. Spermatogenesis after cancer treatment: Damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005;34:12-17.
- Keros *et al.* Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum Reprod* 2007;22(5):1384-95
- Lambertini *et al.* Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial, *JAMA* 2015;314:2632-2640.

- Lambertini *et al.* Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. *Cancer Treatment Reviews* 2017;59:61-70.
- Lambertini *et al.* Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data, *JCO* 2018;36:1981-90).
- Lambertini *et al.* Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):426-429.
- Lee *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2016 June 24;29:2917-2931.
- Lee *et al.* Fertility preservation for patients with hematologic malignancies: The Korean society for fertility preservation clinical guidelines. *Clin Exp Reprod Med* 2017;44(4):187-192.
- Leonard *et al.* GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial, *Ann Oncol* 2017;28:1811-1816.
- Li *et al.* Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:16–24.
- Loren *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013,31:2500-2510.
- Meissner *et al.* Parenthood in long-term survivors after CHOP with or without etoposide treatment for aggressive lymphoma. *British Journal of Hematology* 2014;166(4):612-615.
- Moore *et al.* Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230, *JNCI* 2019;111(2):210-213.
- Muños *et al.* SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016). *Clin Transl Oncol* 2016,18:1229-1236.
- Noyes *et al.* Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009;18:769–76.
- Oktay *et al.* Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994-2001.
- Olson *et al.* In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005;84:1308-15.
- Peccatori. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013,24 (supplement 6):160-170.
- Presti *et al.* Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Europe J Obstetrics and Gynecology and reproductive biology* 2004;113;Supplement 1:S33-40.
- Rodriguez-Wallberg and Oktay. Fertility preservation and pregnancy in women with or without BRCA-mutation positive breast cancer. *The Oncologist*, The official journal of the Society of Translational Oncology 2012;17:1409–1417.

- Rodriguez-Wallberg *et al.* Bevarad fertilitet trots sjukdom med risk för sterilitet i unga år. *Läkartidningen* 2014a;111(18-19):796-8.
- Rodriguez-Wallberg KA *et al.* Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer management and research* 2014b;6:105-117.
- Rodriguez-Wallberg *et al.* 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 Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 2019; 98(5):679-680.
- Ruddy *et al.* Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Research and Treatment* 2015;151:589-96.
- Schüring *et al.* Practical recommendations for fertility preservation in women by the *FertiPROTEKT* network. Part 1: indications for fertility preservation. *Archives of Gynecol and Obstetrics*, 2018;297:241-255.
- Shalet. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 1993;23(1):148-51.
- Signorelli *et al.* Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *JCO* 2012;30:239-245.
- Skinner *et al.* Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effect of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 2017;18:e75-e90.
- Socialstyrelsen, Cancer i siffror 2018 <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>
- Somers *et al.* Infertility - Prevention and Management. *Rheum Dis Clin N Am* 2017;43:275-285.
- Song *et al.* Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial, *Med Oncol* 2013;30:667.
- Steiner. Clinical implications of ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64(2):120-128.
- Stoop, Cobo and Silber. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1311-9.
- Ståhl *et al.* Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst* 2011 Mar 2;103(5):398-406.
- Torino *et al.* Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Reviews in Oncology/Hematology* 2014;89:27-42.
- Wallace *et al.* The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18(1):117-21.
- Wallace *et al.* Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(No 3):738-744.

- Wallace *et al.* Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncology* 2014;15:1129-1136.
- van der Kooi *et al.* Perinatal risks in female cancer survivors: A population-based analysis, *PLoS One* 2018;13:e0202805.
- von Wolff and Montag. Fertility preservation in women-a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin´s lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* (2011)284:427-435.
- Weibull *et al.* Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. *J.Clin. Oncol* 2016, feb 1;34 (4); 337-44 PMID 26668344.
- Wo *et al.* The impact of radiotherapy on fertility, pregnancy and neonatal outcomes of female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 April 1;73(5):1304-1312.
- Xu *et al.* Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma research* 2019;29:333-337.
- Yasmin *et al.* Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)* 2018;21(1):3-26.
- Zhang *et al.* Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival, *BCRT* 2018;168:679-686.

Bilaga 1

Klassificering av risker för infertilitet

Gonadskadan beror inte bara på vilken typ av cytostatika eller kombination av flera cytostatika som ges utan också på patientens ålder, antal givna kurer och vilken typ av sjukdom patienten behandlas för. Klassificeringen nedan är därför en uppskattning av infertilitetsrisken.

Flera nya grupper av läkemedel (såsom tyrosinkinashämmare, monoklonala antikroppar) finns där den gonadotoxiska effekten ännu inte är känd och dessa har inte tagits med i tabellen. Inga större studier finns heller beträffande infertilitet efter t.ex. Temozolamide, Bendamustin och Gemzar. Vid behandling med PD1 och PD-L1 hämmare har man i djurstudier sett en ökad risk för spontana aborter.

Tabell över cancerbehandlande preparat samt tillhörande risk för gonadskada

| | Låg risk (<20 %) | Intermediär risk | Hög/mycket hög risk (≥80 %) |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Män | Vincristin Methotrexat Bleomycin Vinblastin 5-FU Etoposid Dacarbazine ABVD x 2-4 BEP x 1-2 | Cisplatin <500 mg/m ² Carboplatin CHOP x 6 CHOEP ABVD x 6 | Cyklofosfamid (höga kumulativa doser) Ifosfamid (höga kumulativa doser) Procarbazin Cisplatin >400 mg/m ² Strålbehandling ≥2.5 Gy mot testis (möjligen reversibel skada) BEACOPP esc Autolog SCT Allogen SCT |
| Kvinnor | Vincristin Methotrexat Bleomycin Vinblastin 5-FU ABVD x 2-4 CHOP x 3 | Cisplatin Carboplatin FEC hos kvinnor 30-39 år ACx4 hos kvinnor >40 år Taxaner Bevacizumab | Cyklofosfamid (höga kumulativa doser) Ifosfamid (höga kumulativa doser) Procarbazin FECx6 hos kvinnor >40 år Strålbehandling mot ovarier ≥6 Gy* BEACOPP esc >30 år |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| CHOEP x 3 FEC x 6 hos kvinnor <30 år AC x 4 hos kvinnor <40 år Tamoxifen AML behandling** ALL behandling** | Strålbehandling mot ovarier 2 Gy* BEACOPP esc <30 år ABVD x 6 CHOP x 6 CHOEP x 6 | Autolog SCT Allogen SCT |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|

(SCT: Stamcellstransplantation, AML: Akut Myeloisk Leukemi, ALL: Akut Lymfatisk Leukemi; 5-FU, ABVD, BEP, CHOP, CHOEP, FEC, AC, BEACOPP escalerad: kortnamn på cancerbehandlande preparat eller kombinationer av preparat, Gy: Gray; en måttenhet för stråldos)

*2 Gy motsvarar ungefär den dos där ca 50 % av folliklarna dör. Denna dos är dock beroende av ovarialreserv och patientens ålder

** Utan efterföljande allogen SCT

Referenser

Howell and Shalet 2005; Lee S *et al.* 2016; Loren *et al.* 2013; Meissner *et al.* 2014; Muñoz *et al.* 2016; Oktay *et al.* 2018; Presti *et al.* 2004; Rodriguez-Wallberg *et al.* 2014; Schüring *et al.* 2018; Skinner *et al.* 2017; von Wolff and Montag 2011; Wallace *et al.* 2005; Wo *et al.* 2009; Xu *et al.* 2019.

Bilaga 2

Arbetsgruppen

Arbetet har genomförts under 2017–2019 av en arbetsgrupp där representanter från olika vårdgivare/organisationer har deltagit. Deltagarna namnges nedan i bokstavsordning efter förnamn.

| Namn | Sjukhus | Vårdgivare/organisation |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Ann Thurin Kjellberg, gynekolog, specialist i reproduktionsmedicin | Sahlgrenska Universitetssjukhuset | Västra Götalandsregionen |
| Christina Goldkuhl, onkolog | Sahlgrenska Universitetssjukhuset | Västra Götalandsregionen |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Irma Fredriksson, bröstkirurg | Karolinska Universitetssjukhuset | Region Stockholm |
| Katarina Link, endokrinolog och androlog | Skånes Universitetssjukhus | Region Skåne |
| Kenny Rodriguez-Wallberg, gynekolog, specialist i reproduktionsmedicin | Karolinska Universitetssjukhuset | Region Stockholm |
| Petra Sandell, embryolog | Akademiska sjukhuset | Region Uppsala |

Bilaga 3

Referensgrupper

Följande personer, verksamheter och organisationer har kommit med synpunkter på detta dokument:

- Verksamhetschefer vid onkolog- och hematologkliniker på universitetssjukhusen i Sverige

samt följande kliniker:

- Fertilitetsenheten, Universitetssjukhuset i Örebro
- IVF-kliniken (Livio Umeå), Norrlands universitetssjukhus i Umeå
- Reproduktionscentrum, Akademiska sjukhuset i Uppsala
- Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm
- Reproduktionsmedicinskt centrum, kvinnokliniken i Linköping
- Reproduktionsmedicinskt centrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö
- Reproduktionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg

och följande organisationer och myndigheter:

- Inspektionen för Vård och Omsorg
- Socialstyrelsen
- Statens medicinsk-etiska råd (SMER)
- Svensk Andrologisk Förening
- Svensk Förening för Hematologi
- Svensk Onkologisk Förening
- Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG; Fert-ARG)
- Svenska Sällskapet för Reproduktionsmedicin (SSRM)
- Svensk Urologisk Förening

Bilaga 4

Beskrivning av åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos kvinnor

Tillvaratagande av oocyter

För att tillvarata oocyter får kvinnan genomgå en hormonstimulering. Det stimuleringsprotokoll som bäst lämpar sig i denna situation är ett så kallat antagonistprotokoll, ibland kallat kort protokoll. Fördelen med detta protokoll är att man på relativt kort tid, 10–14 dagar, kan få fram mogna oocyter. Detta för att man kan starta när som helst i menstruationscykeln.

Då några av äggblåsorna (folliklarna) nått 17 mm storlek ges ovulationsinduktion med GnRH-agonist för slutmognad av oocyterna. Att använda agonist i stället för den vid IVF-behandling vanligare förekommande injektionen med humant choriongonadotropin (hCG), minimerar risken för överstimuleringsyndrom, vilket är extra viktigt för denna patientgrupp.

36 timmar efter ovulationsinduktionen genomförs transvaginalt ultraljudsledd äggaspiration varvid oocyterna uthämtas från folliklarna och antingen tillvaratas för direkt nedfrysning alternativt befruktning och senare frysning som embryon dag 2, 3 eller 5–6. Äggaspiration görs vanligtvis då patienten är vaken, och då patienten fått lugnande och smärtstillande medel.

Frysning/vitrifiering av oocyter

Obefruktade oocyter fryses optimalt med så kallad vitrifiering, vilket är en ultrasnabb nedfrysning med hög koncentration av frysskyddsmedel, vilket minimerar iskristallbildningen i cellerna. Introduktion av vitrifieringsmetoden har resulterat i en mycket god överlevnad av de frysbevarade äggen, med i stort sett samma potential för befruktning, utveckling och implantation som för färska oocyter. Oocyterna kan frysförvaras under många år och sedan användas när kvinnan har genomgått

cytostatika/strålbehandling och önskar försöka bli gravid. Oocyterna värms då upp och kan befruktas genom assisterad befruktning (Diaz 2011).

Frysning av embryon

Detta är en klinisk användbar rutinbehandling som har tillämpats i över 25 år. För kvinnor som har en fast partner med vilken hen i framtiden vill ha barn kan det vara en lämplig metod. Behandlingen av patienten görs på samma sätt som vid oocytvittrifiering, men i stället för att frysa obefruktade ägg genomförs befruktning av äggen med partnerns spermier och de embryon som skapas kan frysbevaras för användning längre fram efter avslutad cancerbehandling. Dessa embryon kan dock endast användas av paret tillsammans, vilket kan ge problem vid en eventuell framtida skilsmässa eller om partner avlider. Vidare finns en lagligt begränsad frysförvaringstid. Det sker inte heller alltid en god fertilisering och/eller embryonalutveckling och därmed riskerar man att inte ha något frysbart material trots genomgången stimulering. Detta kan vara mycket psykologiskt påfrestande för patienten inför cancerbehandlingen.

Metoder att utveckla

Ovarialvävnad

Detta är det enda alternativet för kvinnor som måste starta sin cancerbehandling omedelbart och där behandlingen bedöms medföra hög/mycket hög risk för infertilitet. Ett krav för denna åtgärd är att tillvaratagandet inte ska innebära en väsentligt ökad risk med hänsyn till patientens status och till grundsjukdomen.

I dag finns det uppskattningsvis flera hundra patienter över hela världen som har frusit ner ovarievävnad som reproduktionsbevarande åtgärd. På Karolinska universitetssjukhuset har ovarievävnad frysförvarats från över 250 individer, varav cirka 100 var yngre än 17 år då vävnaden tillvaratogs. Däremot har bara ett fåtal återtransplantationer ännu rapporterats. Transplantationer börjar bli vanligare idag, då alltfler av de patienter som tillfrisknat efter sin cancersjukdom är i den fas i livet då de önskar bilda familj.

Tillvaratagande av ovarium/ovarialvävnad

Vävnaden uthämtas genom ett kirurgiskt ingrepp.

Vid operationen är patienten sövd och vid laparoskopi (titthålskirurgi) läggs hon med benen och nedre delen av kroppen höjd, vilket kan vara en nackdel t.ex. vid lymfom med stora körtelpaket i thorax. Operationen innebär vissa risker för blödning och/eller infektion, även om dessa komplikationer är sällsynta, och ska endast utföras av mycket erfaren gynekolog.

I flertalet fall tas ett helt ovarium ut. Fördelen med detta är att det går snabbt och anses innebära en lägre blödningsrisk än när man tar upprepade biopsier i ovarierna. Nackdelen är naturligtvis att patientens hela ovarie försvinner och metoden bör endast tillämpas där mycket hög risk för framtida infertilitet föreligger. Upprepade små biopsier tas från cortex av ovariet, eller ett halvt ovarium kan också uthämtas.

Beredning och frysning av ovarievävnad

Uthämtad vävnad tillvaratas genom att cortex rensas från övrig vävnad, delas i mindre bitar, prepareras och fryses ned. Ovarialvävnad kan frysas med långsamt programmerad frysning men även med snabbfrysning, s.k. vitrifiering.

Användning av ovarialvävnad

Vävnadsbitarna kan användas när patienten har tillfrisknat och önskar bli gravid. Under vissa förutsättningar kan vävnad återtransplanteras genom ett operativt ingrepp, oftast till den kvarvarande äggstocken (ortotop transplantation) eller ibland till andra ställen i kroppen t.ex. i tarmkåset eller underhudsfett (heterotop transplantation). Efter cirka sex månader startar ofta en hormonell aktivitet och ibland också en utveckling till mogna folliklar. I februari 2017 hade mer än 75 barn i hela världen fötts efter återtransplantation av fryst ovarialvävnad som tagits från vuxna kvinnor (Stoop, Cobo and Silber, 2014). Den första graviditeten i Sverige som resulterade i födelse av ett barn rapporterades november 2013 (<http://www.dn.se/nyheter/vetenskap/historisk-bebis-ger-hopp>).

Hos patienter med sjukdomar som har spridit sig till ovarievävnaden, t.ex. leukemier, Burkitt's lymfom och ovarialcancer kan återtransplantation av ovarialvävnad inte erbjudas eftersom vävnaden kan innehålla cancerceller. Dock pågår forskning att odla fram äggblåsorna från dessa vävnader, in vitro-befruktning av dessa ägg skulle därmed kunna vara möjligt.

Uterustransplantation

I framtiden kan transplantation av livmoder komma att tillämpas för vissa patienter där livmodern avlägsnats på grund av cancer.

Bilaga 5

Beskrivning av åtgärder för bevarande av reproduktionsförmågan hos män

Spermier

Tillvaratagande av spermier

Nedfrysning av spermier från ejakulat, eller av spermier uttagna från bitestikel eller testikel, bör utföras innan behandling i form av cytostatika eller strålning påbörjas.

Att framkalla sädesuttömning genom masturbation är acceptabelt för de flesta män. Det är också den metod som av allt att döma ger de bästa förutsättningarna för spermier. Patienten kan behöva lämna ett eller flera ejakulat beroende på spermieantal och kvalitet. Ett ejakulat räcker ofta till flera frysta enheter med spermier. Det är väsentligt att, så långt det är möjligt, sträva efter nedfrysning av många enheter för att möjliggöra flera framtida fertilitetsbehandlingar.

Om mannen inte kan få ejakulation genom masturbation kan stimulering med vibrator bli aktuell. Detta kan kombineras med läkemedel för erektion i de fall erektion är svår att erhålla.

Vid hög eller mycket hög risk för behandlingsinducerad infertilitet kan om ejakulatet inte innehåller spermier följande alternativ för att erhålla spermier för en eventuell framtida provrörsbehandling vara möjliga (Donoso, Tournaye and Devroey 2007),

- PESA (Perkutan Epididymal Sperm Aspiration). Uthämtande (aspiration) av spermier från bitestiklar med nål. Denna metod är endast användbar vid normalstora testiklar och vid normal spermieproduktion.
- TESA (TEsticular Sperm Aspiration). Spermieproducerande vävnad uthämtas via en tunn nål. Denna metod fungerar ofta vid azoospermi (inga spermier i ejakulatet).
- Perkutan nålbiopsi i testikel (t.ex. Biopince). Större mängd testikelvävnad utvinns via ett biopsiinstrument. Metoden fungerar på samma sätt som vid

TESA och flera biopsier rekommenderas för bäst resultat. Metoden rekommenderas inte på små testiklar.

- TESE (TEsticular Sperm Extraction). S.k. öppen testikelbiopsi vilket fungerar bättre för patienter med små testiklar och där eventuella blödningar kan kontrolleras bättre.

Frysning av spermier

Frysning av spermier genomförs endast i de fall där rörliga spermier påvisats vid spermaanalysen. Spermaprovet kan frysas preparerat såväl som opreparerat. Spermieprovet blandas med fryslösning och kyls sedan ned.

Frysning av spermier kan ske med olika tekniker. Antingen med

- långsam programmerad frysning i frysmaskin
- icke-programmerad frysning i gasfasen av flytande kväve

Spermieöverlevnad efter frysning varierar mycket, både mellan olika män och mellan olika spermaprover från samma man; orsakerna till detta är inte kända. I flertalet fall räcker frysbevarade spermier till befruktning av ägg med mikroinjektion.

Förvaring av spermier

Spermier förvaras i frystankar där de ligger i flytande kväve (-196 C) eller i gasfas. Spermier fryses i säkerhetsstrån som försluts så att varje strå bildar en försluten enhet.

Användning av frysta spermier

Inför användning tinas strån med spermier upp och fryslösningen tvättas bort innan användning. Framtida fertilitetsbehandling sker med hjälp av assisterad befruktning, eventuellt med ICSI (mikroinjektion).

Användning av fryst testikelvävnad

Frysning av testikelvävnad görs enbart om man efter biopsin kan hitta spermier i vävnaden. Man har funnit efter upptining hittat överlevande spermier med nuvarande metodik för långsam programmerad frysning av testikelvävnad (Keros *et al.*2007). Spermerna kan i dessa fall användas vid assisterad befruktning.