

Rekommandationer for fertilitetsbevarende behandling for børn og unge med cancer

Udarbejdet af: C. Rechnitzer, Katja Harder og Christine Dahl

Drøftet under: **8. DAPHOs samarbejdssymposium, 30.3.2019**

Godkendt den: 25.04.2019

Revideres senest den: 25.04.2023

Kliniske vejledning fremlagt for repræsentanter fra de fire danske børneonkologiske afdelinger på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) samarbejdssymposium d. 30. marts 2019

DAPHO's kliniske vejledninger er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger.

Indholdsfortegnelse

BAGGRUND

DRENGE

I pubertet eller postpubertet

- Information
- Rekommandationer
- Sæddeponering
- Prepubertale drenge

PIGER

- Rekommandationer
- Information
- Fertilitetsbevarende behandling før opstart af onkologisk behandling
- Fertilitetsbehandling efter afslutning af den onkologiske behandling

BAGGRUND

Børn og unge der udsættes for kemoterapi og/eller strålebehandling har risiko for nedsat fertilitet eller sterilitet senere i livet. Denne risiko er afhængig af alder ved behandling, kumuleret dosis af gonadotoksiske cytostatika, strålefelt tæt på gonader og CNS, samt stråledosis.

Der findes i dag fertilitetsbevarende behandlingsmuligheder til rådighed. Disse muligheder skal være kendt af pædiatriske hæmatolog-onkologer og udnyttes således at patienterne får mulighed

for at blive forældre senere i livet. Man bør være opmærksom på fertilitetsbevarende muligheder inden den potentielt gonadotoksiske behandling påbegyndes.

DRENGE

I pubertet og post pubertet

Alle drenge skal undersøges i forhold til Tanner stadium og testes volumen. Hvis testes er > 6 ml, er det rimeligt at antage, at der er sperm i et ejakulat.

Rekommandationer

Alle drenge der fysisk er så udviklede, at de kan producere sperm bør tilbydes kryopreservering af sæd før behandling med potentielt gonadotoksisk effekt påbegyndes.

Hermed menes al kemoterapi samt radioterapi, hvor gonaderne er i eller tæt på strålefeltet.

Information

Drengen skal informeres om sæddeponering af en pædiatrisk hæmatolog-onkolog, en pædiatrisk endokrinolog eller læge med speciale i fertilitetsbevarende behandling. Det er vigtigt at den enkelte drengs autonomi respekteres og at han tilbydes individuel samtale.

Forud for sæddeponering skal både drengen og hans forældre modtage både mundtlig og skriftlig information vedrørende procedurerne og de formelle forhold omkring deponering af sæd og der skal foreligge informeret samtykke. Sæden opbevares i 5 år for voksne over 18 år og i 10 år for drenge under 18 år med mulighed for forlængelse af deponeringen.

Samtidig med sæddeponeringen skal der tages prøver til HIV, hepatitis B og C og syfilis screening mhp kryopreservering af sædprøven.

Sæddeponering

Sædprøver kan ikke deponeres efter påbegyndt kemoterapi (Intraspinalt kemobehandling inkl.). Der skal være gået mindst 3 måneder efter sidste kemoterapi før en sædprøve kan deponeres til kryopreservering.

En sædprøve af ringe kvalitet kan evt. bruges til ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) (1.Hagenas et al.)

Invasive procedurer som testikulær sperm extraction (TSE) kan overvejes hos matur drenge, ved azoospermi i ejakulatet.

Hvis det ikke er muligt for drengen at producere et ejakulat, findes alternative metoder, såsom penil stimulation med vibrator eller elektrostimulation i generel anæstesi (2. Muller et al).

Præ-pubertale drenge

Preservation af prepubertal testisvæv mhp senere in vitro spermatogenese er stadig på forskningsstadiet.

Eksperimentelle invasive procedurer kan anvendes, f.eks testisbiopsi. Dette tilbydes i Sverige, Finland og Island, hvorfra der sendes testisvæv til Stockholm, mhp forskning i in vitro spermatogenese (JB Stukenborg; K Jahnukainen)

PIGER

Hvis en pige får høj dosis kemoterapi/strålebehandling på bækkenet før hun er gået i pubertet er der risiko for at hun ikke spontant går i pubertet og at hendes pubertet skal iværksættes med hormoner (3. Jensen et al.). Fertiliteten kan være nedsat eller stærkt nedsat.

Unge kvinder kan efter behandling med kemoterapi og/eller strålebehandling have nedsat eller svært nedsat fertilitet. Dette kan bl.a. vurderes ved om kvinden har regelmæssig cyklus, samt ved at måle antal follikler i ovarierne (AFC), samt koncentrationen af anti-müllersk hormon (AMH) i blodet (4. Larsen et al.)

Postpubertale piger er mere følsomme for den gonadotoksiske effekt af cytostatika, særlig alkylende stoffer.

Kryopreservation af ovarievæv/ovarier er fortsat en eksperimentel metode for piger men standard behandlingstilbud til kvinder (5. Corkum et al)

Rekommandationer

Aktuelt anbefales kryopreservation af ovarievæv/ovarie til piger/kvinder før følgende behandlinger:

- Allogen stamcelletransplantation
- Autolog stamcelletransplantation
- Radioterapi med ovarierne i strålefeltet inkl. spinal bestråling

samt hos postpubertale piger ved planlagt høj kumulativ dosis af alkylende cytostatika (f.eks. ifosfamid >50 g/m²).

Relative kontraindikationer kan være

Risiko for spredning af malign sygdom ved for eksempel leukæmi eller pelvin tumor og operations risici, herunder blødningsrisiko.

Information

Pigen og hendes forældre skal informeres om kryopreservation af ovarievæv af en pædiatrisk hæmatolog-onkolog og enten pædiatrisk endokrinolog eller læge med speciale i fertilitetsbevarende behandling. Det er vigtigt at den enkelte piges autonomi respekteres og at hun tilbydes individuel samtale.

Forældrene og barnet, hvis det har en passende alder, informeres mundtligt og skriftligt om, at kryopreservation af ovarievæv/ovarier fortsat er på forsøgsplan og der skal foreligge informeret samtykke.

Før kryopreservation af ovarie, skal der tages prøver til HIV, hepatitis B og C og syfilis screening.

Der er ingen nedre aldersgrænse.

Ovarievæv/ovarie kan udtages selv om der er givet kemoterapi tidligere.

Fertilitetsbevarende behandling før opstart af onkologisk behandling

Kryopreservering af æggestok

Udtagelse af ovarie (eller ovarievæv) kan foretages laparoskopisk hos større piger, mens laparotomi anbefales hos de alleryngste piger. Ovarie kan også udtages i forbindelse med andet indgreb, f.eks. resektion af en abdominal tumor).

Oocyte vitrifikation

Oocyte vitrifikation, dvs udtagelse af enkelte æg, der nedfryses kan overvejes, hvis der er tid før behandlingsopstart. Dette gælder kun hos post-pubertale piger, der har haft seksuel debut.

Ellers kan der hos disse piger være indikation for kryopreservation af æggestok – ikke nødvendigvis før behandlingen er iværksat.

Fertilitetsbehandling efter afslutning af den onkologiske behandling

Kvinderne følges over tid for udvikling af pubertet, menarche, regelmæssige menstruationer og ved hormonmålinger.

Kvinder som tidligere har fået en høj dosis alkylende cytostatika (cyklofosamid, ifosamid, busulfan, melfalan) eller strålebehandling i nærheden af pelvis kan tilbydes vurdering af deres fertilitets potentiale tidligst 6 mdr efter afsluttet kemobehandling.

Ved påvirket ovariefunktion kan der evt. tilbydes oocyte vitrifikation efter hormonstimulation mhp senere IVF.

Hvis kvinden tidligere har fået kryopreserveret ovarievæv og hvis hun har et ønske om graviditet, optøes noget ovarievæv, og der opsættes og fastsyes stykker af ovarievævet i nærheden af tuba. Der er således opnået graviditeter fra modne ovarier hos over 100 kvinder på verdensplan, men endnu kun i enkelte tilfælde fra umodne ovarier (6. Matthews et al).

1. Hagenäs I, Jørgensen N, Rechnitzer C, Sommer P, Holm M, Schmiegelow K, Daugaard G, Jacobsen N, Juul A.

Clinical and biochemical correlates of successful semen collection for cryopreservation from 12-18-year-old patients: a single-center study of 86 adolescents. Hum Reprod. 2010

2. Müller J, Sønksen J, Sommer P, Petersen PM, Heilman C, Schmiegelow K.

Cryopreservation of semen from pubertal boys with cancer. Med Pediatr Oncol. 2000 Mar;34(3):191-4.

3. Jensen AK, Rechnitzer C, Macklon KT, Ifversen MR, Birkebæk N, Clausen N, Sørensen K, Fedder J, Ernst E, Andersen CY.
Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. *Hum Reprod.* 2017.32(1):154-164.
4. Larsen EC, J. Muller, C. Rechnitzer, K. Schmiegelow, AN Andersen. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l. *Hum Reprod.* 2003
5. Yasmin E et al. Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline. *Human Fertil* 21:1, 3-26
6. Corkum KS, Rhee DS, Wafford QE et al.
Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review. *Journal of pediatric surgery.* 2019
7. Matthews SJ1, Picton H, Ernst E, Andersen CY.
Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. *Minerva Ginecol.* 2018 Aug;70(4):432-435.