

Malign sjukdom behöver inte vara hinder för att få biologiska barn

Tre fall beskriver metoder som ger möjlighet till graviditet efter behandling



FREDRIK PLOMAN, leg läkare, IVF-kliniken Öresund, Malmö
fredrik.ploman@ivfcliniken.com
LEIF HÄGGLUND, leg läkare, IVF-kliniken Öresund, Malmö

PETER SJÖBLOM, fil dr, docent, laboratoriechef, Fertilitetscentrum, Stockholm

Resultaten av cancerbehandling har stadigt förbättrats de senaste 30 åren, i synnerhet för unga patienter[1]. Mot bakgrund av detta har ambitionsnivån höjts, och man nöjer sig inte längre med att rädda liv utan strävar också efter att skapa förutsättningar för maximal livskvalitet (för referenser se Nieman och medarbetare [2]). En viktig aspekt av livskvaliteten är möjligheten att få egna barn (för referenser se Schover [3]). Behandling av malign sjukdom med cellgifter eller strålning leder dock i många fall till nedsatt fruktsamhet hos både män och kvinnor [4]. För männen har man länge kunnat bevara möjligheten till faderskap genom frysning av spermier. Hos kvinnor med malign sjukdom kan man, om kvinnan lever i en fast relation, utföra provrörsbefruktnings och frysa in embryon. Om kvinna inte har en fast relation har man däremot, fram tills nyligen, inte kunnat bevara möjligheten att få biologiska barn. Metoder för att frysa in äggstocksvävnad och obefruktade ägg öppnar nu vida möjligheter till förbättring. Den första metoden har tillämpats i endast begränsad utsträckning. En dryg handfull barn har fötts efter retransplantation av äggstocksvävnad och assisterad befruktning av de äggceller som eventuellt mognar fram (för översikt se Andersen och medarbetare [5]). Däremot finns det mer erfarenhet av frysning av obefruktade ägg (för översikt se Gook och Edgar [6]). En översikt över metodiken vid frysning av obefruktade ägg och äggstocksvävnad har nyligen publicerats av Tao och del Valle [7].

I Sverige pågår sedan det sena 1990-talet försök med frysning av äggstocksvävnad och obefruktade ägg, och här presenteras fallbeskrivningar av hur dessa tekniker tillämpats för behandling av kvinnor som genomgått fertilitetsskadande behandling. Vidare beskrivs de metoder som i dag finns för att bevara möjligheten för kvinnor att få barn efter behandling med strålning och cellgifter. Slutligen diskuteras hur rekommendationer och patientinformation bör förnyas mot bakgrund av dessa metodgenombrott.

Syftet med artikeln är att väcka debatt kring den problematik som tillkomsten och användningen av denna teknik medför, till exempel resursbehov, resultat samt barnets och mammas välbefinnande och hälsa.

FALLBESKRIVNINGAR

Behandling med frysta embryon

En 35-årig kvinna fick i augusti 1999 diagnosen kronisk myeloid leukemi, KML. Hon behandlades under hösten med perorala cytostatika med sikte på senare allogen benmärgstransplantation efter förbehandling med alkyliserande medel och strålning. Därmed förelåg stor risk för bieffekt i form av ovarialinsufficiens och utsläckt fertilitet. Patienten var 0-gravida

och nygift, och hon och maken hade en stark önskan att få barn. Efter ett informerande samtal med paret beslutades att före transplantationen genomföra IVF med frysning av embryon. I januari 2000 genomgick paret sedvanlig IVF-behandling med ovarieell stimulering, och tjugo ägg aspirerades. Sexton ägg fertiliserades och togs till frysförvaring andra postoperativa dagen.

Efter behandling med cyklofosfamid och helkroppsbestrålning, genomgick patienten i maj samma år allogen benmärgstransplantation med stamceller från sin syster. Efterförloppet var komplikationsfritt, och benmärgsfunktionen återställdes helt. Patienten utvecklade dock som befarat kliniska och biokemiska symtom på ovarialinsufficiens, vilken krävde hormonell substitution. 22 månader efter transplantationen fick patienten ett recidiv som behandlades framgångsrikt.

I augusti 2003, fyra år efter cancerdiagnosen, fick patienten av behandlande hematolog klartecken för IVF-behandling. Hennes endometrium stimulerades med peroralt östrogen och intramuskulära injektioner av progesteron. Tre embryon tinades, och två intakta 4-cellesskyon återfördes till livmodern. Graviditetstestet utföll positivt. I vecka 7 noterades via transvaginalt ultraljud en tillväxande singelgraviditet. Graviditeten förlöpte normalt, och patienten födde en frisk pojke i vecka 38.

Patienten har varit fortsatt frisk från sin KML och återkom för ny behandling i oktober 2005. Denna gång tinades och återfördes ett embryo. Patienten blev gravid och födde en frisk pojke i fullgången tid. Båda pojkarna har utvecklats normalt.

Fertilisering av tidigare nedfrysta oocyter

En 30-årig kvinna som saknade partner drabbades år 1999 av Mb Hodgkin. Kvinnan hade aldrig varit gravid, och hon kontaktade kvinnokliniken på Akademiska sjukhuset i Uppsala, med en förfrågan om möjligheten att frysa obefruktade ägg för eventuell framtida graviditet. Kvinnokliniken framhöll den begränsade erfarenheten men samtyckte till att medverka inom ramen för en försöksverksamhet. Kvinnan stimulerades på

»Patienten var barnlös och nygift, och hon och maken hade en stark önskan att få barn.«

■ SAMMANFATTAT

Behandling av malign sjukdom leder ofta till gonadskada och infertilitet. Nu utvecklas metoder för att göra det möjligt för kvinnor att få biologiska barn efter framgångsrik behandling med cellgifter eller strålning.
Med hjälp av fallbeskrivningar redogörs för tre möjliga vä-

gar: behandling med frysta embryon, fertilisering av tidigare nedfrysta oocyter och behandling med fryst ovarialvävnad.

Svenska rekommendationer och patientinformation bör förnyas mot bakgrund av dessa metodgenombrott.

»Det finns en teoretisk risk för att re-implantation av fryst/tinad äggstocks-vävnad kan återinföra maligna celler.«

med FSH-injektioner efter nedreglering av hypofysen med GnRH-agonist. Follikelpunktion genomfördes, och sex mogna och en omogen oocyt togs ut. Oocyterna frystes ned med sedvanlig metodik för embryofrysning. Patienten genomgick därefter cytostatikabehandling under åren 1999 och 2000.

Sedan patienten friskförklarats 2002 sökte hon för önskan om graviditet tillsammans med sin partner sedan två år tillbaka. Hormonanalyser visade på ovarialinsufficiens, och ett försök att stimulera follikelutveckling blev resultatlöst. Efter det träffades en överenskommelse om transport av de tidigare nedfrysade oocyterna från Uppsala till Malmö genom patientens egen försorg. I Malmö förbehandlades patienten med peroralt östrogen och intramuskulära injektioner av progesteron, och när endometriet var förberett tinades oocyterna för befruktning. Efter tining var tre oocyter i atresi, två i metafase II, en i metafase I, och en hade svårbedömt mognadsstatus. Maken hade en postinfektiös obstruktion av vas deferens men normal spermatogenes, och spermier togs ut via percutan epididymisaspiration. Ett tillfredsställande antal mogna spermier identifierades, och samtliga oocyter injicerades. Tre blev normalt fertiliserade, och två dygn efter ägguttaget hade två embryon nått 4-cellsstadiet och ett 2-cellsstadiet. Mot bakgrund av sjukdomshistorien beslutades att de två embryona i 4-cellsstadiet skulle återföras och att embryot i 2-cellsstadiet skulle frysas.

Sexton dagar efter återförandet konstaterades ett positivt graviditetstest. Vid ultraljud i vecka 6 + 4 identifierades en tvillinggravitet, sannolikt tvåäggstvillingar.

Graviditeten förlöpte komplikationsfritt, och patienten kunde förlösas vaginalt i vecka 37 + 2 från två friska gossebarn på 2 900 gram respektive 2 700 gram. Neonatalperioden var helt invändningsfri, och vid kontroll tre år senare hade pojkarna utvecklats som förväntat. Ett 2-cells-embryo är fortfarande frys-förvarat.

Behandling med fryst ovarialvävnad

Detta fall har beskrivits i detalj av Wölner-Hanssen och medarbetare [8]. En kort beskrivning inkluderas här för fullständighetens skull.

En 18-årig kvinnan fick diagnosen Sjögrens syndrom. Hon genomgick flera tromboemboliska episoder, bland annat i ena armen, ena benet och vänster lunga. Hon utvecklade även en kronisk anemi som krävde blodtransfusioner. Efter utredning konstaterades erytroblastopeni (pure red cell aplasia). När patienten var 33 år planerades för autolog benmärgstransplantation föregånget av cyklofosamidbehandling i engångsdos. Eftersom det fanns stor risk att behandlingen skulle resultera i ovariell insufficiens, önskade patienten åtgärder för att bevara fertiliteten. Konventionell IVF var inte aktuell på grund av att patienten saknade partner, och man beslöt att frysa ovarialvävnad. Vävnadsprov för frysförvaring togs via laparoskopi från vänster ovarialkapsel.

Benmärgstransplantationen lyckades, men efter ett par månader utvecklade patienten klimakteriesymtom på grund av ovariell insufficiens. Några år senare sökte hon för infertilitet och gav tillstånd till retransplantation av ovarialvävnad. Efter tining placerades tio små vävnadsbitar ovanför brachioradialisfascian i höger underarm. Arton veckor senare utvecklades två folliklar, och man såg stigande nivåer av östradiol upp till maximalt 7 000 pmol/l. Tillväxten av folliklarna bedömdes dock som otillräcklig för aspiration. Någon ytterligare trans-

plantation av ovarialvävnad har inte genomförts eftersom patienten gått vidare med IVF med donerade ägg. Den behandlingen har inte lyckats, troligen på grund av på insufficient endometrium som möjligen kan vara sekundärt till patientens grundsjukdom.

DISKUSSION

Fallbeskrivningarna och litteraturen visar att det med rätt handläggning är möjlighet för unga kvinnor som blivit infertila efter behandling för malign sjukdom att få biologiska barn. Det finns således starka skäl att utveckla omhändertagandet i Sverige så att fler kvinnor kan få tillgång till fertilitetsbevarande åtgärder inför behandling med cellgifter eller strålning.

En litteraturöversikt över oocytfrysning publicerades nyligen av Oktay och medarbetare [9]. I denna särredovisas resultat som uppnåtts med den traditionella, långsamma frysmetoden och resultat med en ny frysmetod, vitrifikation. Resultaten visar att långsam fryssning gav 98 förlossningar bland 630 patienter (17 procent) medan vitrifikation gav 37 förlossningar bland 152 patienter (24 procent). Ur denna synvinkel tycks resultaten från oocytfrysning, åtminstone med den traditionella frysmetoden, vara sämre än om man använder färskas oocyter, där förlossningsfrekvensen per behandling var cirka 60 procent i Oktays och medarbetares studie [9].

Ett annat mått på metodernas effektivitet är antalet födda barn per erhållen oocyt. Antalet förlösta barn per uttaget ägg vid provrörsbefruktning av icke-frysade oocyter ligger omkring 2–3 procent i stora serier [10]. För äggfrysning genom vitrifikation är antalet födda barn per tinad oocyt knappt 5 procent [9] (data rapporterade efter juni 2005) då man selekterat bort omogna oocyter och oocyter med abnorm morfologi. Det betyder att effektiviteten, med detta mått, är ungefär densamma för färskas som för frysta oocyter.

Sex barn födda efter retransplantation. Retransplantation av ovarialvävnad har i skrivande stund resulterat i sex levande födda barn. Ett problem vid utvärderingen av denna metod är att det ofta går många år mellan infrysningen av vävnaden och retransplantationen, vilket innebär att metodutvecklingen går långsamt.

I Donnez och medarbetares översiktsartikel [11] framhålls att den främsta orsaken till dålig funktion hos transplantatet tycks vara den hypoxi som råder innan revaskulariseringen har ägt rum, snarare än hanteringen vid biopsi och fryssning/tining. Försök att påverka revaskulariseringen med angiogenetiska faktorer som VEGF har inte varit framgångsrika. Mot den bakgrunden har försök gjorts att frysa/tina och retransplantera hela ovarier genom mikrokirurgisk anastomos av ovarialkärlen i pedikeln. På grund av det humana ovariets storlek kan det vara svårt att få en tillräcklig vävnadspenetration av frysskyddsmedlen, men lovande resultat har erhållits [12]. Både heterotopisk och ortotopisk retransplantation av ovarialvävnad har prövats, och tillgängliga data tyder på att ortotopisk retransplantation fungerar bättre.

Det finns en teoretisk risk att retransplantation av fryst/tinad äggstocks-vävnad kan återinföra maligna celler om det är sannolikt att cancer metastaserar till ovariet eller om det finns maligna celler i cirkulation, som vid leukemi. Man rekommenderar att prov från ovarialvävnaden undersöks histologiskt, men även om maligna celler inte kan påvisas kan man

»I dag är provrörsbefruktning med frysa spermier en framgångsrik rutinmetod.«

inte utesluta att de förekommer i andra delar av vävnadsmaterialet. Djurförsök har visat att transplantation av ovarievävnad från möss med lymfom kan överföra sjukdomen till friska recipienter [13]. Data från människa över förekomsten av maligna celler i samband med frysning av ovarialvävnad har rapporterats av Radford [14] och Meirou och medarbetare [15]. Dessa data talar för försiktighet och för att man inför frysning av ovarialvävnad bör utesluta engagemang av ovariet i den maligna processen såväl radiologiskt, histologiskt som molekylärbio-logiskt. Eftersom metoderna hela tiden förbättras bör vävnads-bitar avsättas för molekylärbio-logisk och histologisk analys i nära anslutning till en eventuell retransplantation.

Behandling av grundsjukdomen kan fördröjas. Ett annat problem med de fertilitetsbevarande metoderna för kvinnor är att de kan fördröja inledningen av behandlingen av grundsjukdomen. För frysning av embryon eller omogna oocyter måste man vänta in en menstruation och därefter hormonbehandla kvinnan under cirka 14 dagar innan ägg kan tas ut för infrysning. I värsta fall innebär det en väntetid på cirka fem veckor. I varje enskilt fall måste man därför bedöma om risken för retransplantation av malign ovarialvävnad och betydelsen av en fördröjning av behandlingen tillsammans utgör kontraindikationer. Slutligen måste man också bedöma om graviditet utgör en acceptabel hälsorisk för kvinnan.

Någon uppföljning av riskerna för barn födda efter oocytfrysning har hittills inte publicerats. I de enskilda rapporterna framhålls dock att barnen som fötts är friska. Det är dock synnerligen önskvärt att de kliniker som är verksamma inom detta fält sammanställer och presenterar insamlade data.

I dag är provrörsbefruktnings med frysta spermier en framgångsrik rutinmetod, och det är glädjande att vi är på väg mot att kunna erbjuda möjligheten att få egna biologiska barn även för kvinnor som genomgått behandling som skadar ovarierna. Utrustning som kan användas för frysning av ägg finns redan vid samtliga kliniker i Sverige, och metoden är på väg att etableras vid de flesta kliniker. Även frysning av äggstocksvävnad görs vid flera kliniker i Sverige.

»Även om erfarenheterna är begränsade visar fallbeskrivningar och litteraturöversikter att läget är hoppfullt.«

I Danmark har utvecklingen kommit längre. Där har två barn fötts efter transplantation av äggstocksvävnad [5]. Eftersom de samlade erfarenheterna ännu är begränsade rekommenderar vetenskapliga samfund i flera länder, bland andra British Fertility Society [16] och American Society for Oncology [17], att man diskuterar effekterna av en behandling på framtida fertilitet med patienten och upplyser om de möjligheter att bevara fertiliteten som står till buds. Man stöder försiktigt oocytfrysning och frysning av äggstocksvävnad, under förutsättning att det sker under ledning av expertis på området.

Riktlinjer och rekommendationer behövs. I Region Skåne finns sedan flera år tillbaka riktlinjer för fertilitetsbevarande åtgärder hos kvinnor som drabbats av malign sjukdom. Patienten får i ett tidigt skede information om sina möjligheter till behandling. Informationen anpassas efter patientens egna förutsättningarna och önskemål. Att i den pressade situationen när man får besked om en malign sjukdom kunna diskutera framtida möjligheter att få barn upplevs mycket positivt. Vi vet att förlusten av möjligheten att få egna biologiska barn är en sen biverkning av cancerbehandlingen som många överlevande upplever som mycket smärtsam [3]. Även om erfarenheterna är begränsade visar fallbeskrivningar och litteraturöversikter att läget är hoppfullt. Det är därför önskvärt att svenska onkologer, fertilitetsspecialister och psykosocial expertis utarbetar svenska riktlinjer och rekommendationer för bevarande av fertiliteten hos unga kvinnor som ska genomgå fertilitetsskadande behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror. Populärvetenskapliga fakta om cancer – dess förekomst, bot och dödlighet. 2005. http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/20F814EA-945C-43A2-9D43-F1394A80694B/8233/rev_20051255.pdf
2. Nieman CL, Kazer R, Brannigan RE, Zoloth LS, Chase-Lansdale PL, Kinahan K, et al. Cancer survivors and infertility: a review of a new problem and novel answers. *J Support Oncol*. 2006;4(4):171-8.
3. Schover LR. Motivation for parenthood after cancer: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):2-5.
4. Marsden DE, Hacker N. Fertility effects of cancer treatment. *Aust Fam Physician*. 2003;32(1-2):9-13.
5. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2266-72.
6. Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):591-605.
7. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(7):287-96.
8. Wölner-Hanssen P, Hägglund L, Ploman F, Ramirez A, Manthorpe R, Thuring A. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to the right forearm 4(1/2) years after autologous stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(7):695-8.
9. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86(1):70-80.
10. Edgar DH, Gook DA. How should the clinical efficiency of oocyte cryopreservation be measured? *Reprod Biomed Online*. 2007;14(4):430-5.
11. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*. 2006;12(5):519-35.
12. Martinez-Madrid B, Dolmans MM, Van Langendonck A, Defrere S, Donnez J. Freeze-thawing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1390-4.
13. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod*. 1996;11(8):1668-73.
14. Radford J. Autotransplantation of ovarian tissue and the risk of disease transmission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 Suppl 1:S48-9.
15. Meirou D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod*. 2008;23(5):1007-13.
16. British Fertility Society. A strategy for fertility services for survivors of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)*. 2003;6(2):A1-A39. <http://www.britishtfertilitysociety.org.uk/practicepolicy/documents/fccpaper.pdf>
17. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2917-31.