



Det här länge varit känt att unga som drabbas av cancer riskerar nedsatt fertilitet som en sen effekt av cancerbehandlingen. För att bevara fertiliteten hos cancerdrabbade unga kvinnor har olika fertilitetsbevarande åtgärder utvecklats. Den vanligaste metoden innebär att ta ut befruktningsbara ägg och frysa ner dem för framtida assisterad befruktning. Men för att få fram mogna ägg måste patienten vara post-pubertal, och även då krävs cirka två veckors hormonstimulering, en tidsrymd som inte alltid är tillgänglig vid en cancerdiagnos.

Att frysa ovariet för framtiden – vägen mot klinisk implementation

Tack vare tvärvetenskaplig forskning utvecklades möjligheten att frysa ovarievävnad, en metod som går snabbt och är tillgänglig även för de unga flickor som ännu inte producerar mogna ägg. Genom att frysa en biopsi med primordiala folliklar från den kortikala ovarievävnaden kan vävnad med omogna ägg återtransplanteras och folliklarna utvecklas in vivo. Genom utvecklingen av ovarievävnads-transplantation har nu patienter i alla åldersgrupper möjlighet till familjeplanering efter cancerbehandling.

Så sent som på 90-talet fanns inga möjligheter till fertilitetsbevarande om man drabbades av cancer som barn. Men att bevara fertilitet och kunna bilda en familj efter cancerbehandling är en viktig aspekt för alla unga patienter som behandlas för cancer. De önskar sig ett normalt liv, så likt andra, som inte har fått sjukdomen, som möjligt.

Utvecklingen av ovarievävnadstransplantation – från får och framåt

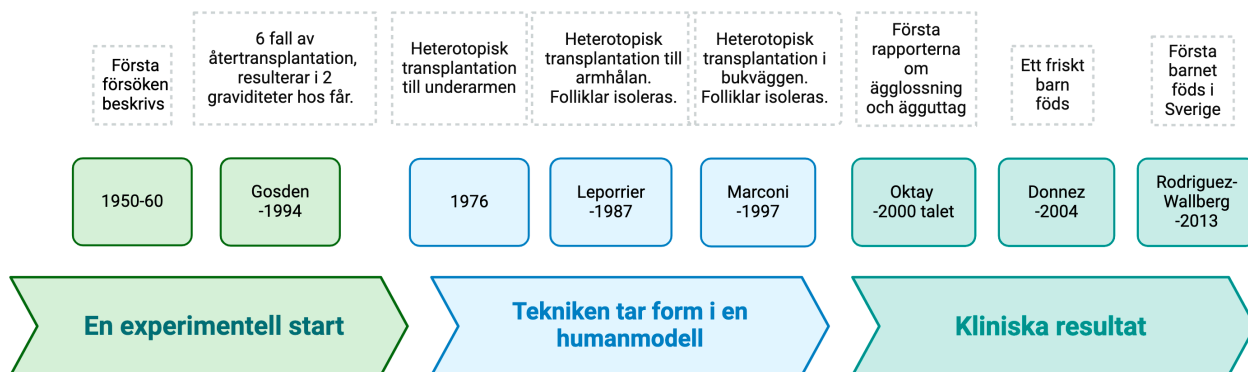
Nedfrysning av äggstocksvävnad, med syfte att återfå fertiliteten genom återtransplantation dokumenterades för första gången under tidigt 1990-tal i Edinburgh.

Ett tvärvetenskapligt team upprättade ett protokoll för nedfrysning som sedan testades i en djurmodell med ooforektomerade får, där ovariet i mycket efterliknar den humana fysiologin. Vävnadstransplantation hos får resulterade i födsel av friska lamm och det positiva utfallet ledde till att metoden redan under mitten på 1990-talet erbjöds kliniskt.¹ Runt år 2000 hade flera centra i Europa startat upp program för fertilitetsbevarande åtgärder som erbjöd kvinnliga patienter att kryopreservera ovariet. Detta trots att ingen vid den tidpunkten framgångsrikt hade återtransplanterat humanvävnad. Den första ovarievävnads-transplantationen som resulterade i fullgången graviditet utfördes först 2004 i Belgien, och drygt ett decennium senare, 2013, föddes det första barnet i Sverige vid Karolinska Universitetssjukhuset.^{2,3} Sedan dess har metodiken förbättrats och fler fullgångna graviditeter rapporterats. Metoden är fortsatt klassad som experimentell för prepubertala flickor i Sverige, i kontrast till hos vuxna kvinnor där ovarievävnads-transplantation nu är kliniskt etablerat.⁴ Just nu pågår ett arbete med att omdefiniera den kliniska statusen då ledande internationella organisationer som ESHRE och ASRM sedan några år tillbaka



Hur genomförs ovarievävnadsfrys?

Äggstocksvävnad samlas oftast in via en minimalinvasiv laparoskopisk operation där delar av, eller hela, äggstocken tas ut och fryses ned genom slow freezing eller vitrifikation. Operationen kan planeras med bara några dagars varsel och återhämtningstiden är kort. Inga allvarliga biverkningar har rapporterats efter uppföljning i Norden.⁸ Frysningmetoden har visat goda resultat och kan bevara samtliga vävnadskomponenter, vilket i sin tur räddar ett större antal omogna ägg som efter re-transplantation kan uppnå ett befruktningssugligt mognadsstadium.



definierat ovarievävnads transplantation för alla åldrar som kliniskt innovativ.⁵

Vart erbjuds fertilitetsbevarande åtgärder

Utvecklingen av fertilitetsbevarande åtgärder är direkt kopplad till utvecklingen inom assisterad reproduktion och nedfrysning av könsceller. Idag finns reproduktionsmedicinska centra världen över som erbjuder patienter att frysa ned spermier, ägg, embryon och gonadvävnad. De nordiska länderna har länge legat i framkant inom reproduktionsmedicin och både i Danmark och Norge finns nationellt centraliserade och samordnade program. På Rigshospitalet i Köpenhamn har ovariefrysning ansetts vara ett kliniskt alternativ sedan starten och den

största gruppen kvinnor som återfått fertiliteten efter re-transplantation har rapporterats där.^{6,7} I Sverige och Finland har vi istället regionala program för fertilitetsbevarande och varje landsting har möjlighet att ange riktlinjer och regelverk, vilket resulterat i att variationen mellan regionerna är stora.

Program för fertilitetsbevarande åtgärder är etablerade vid alla svenska universitetssjukhus med en reproduktionsmedicinsk-avdelning. Där handläggs de kvinnor som ska genomgå en gonadotoxisk behandling, men också, i en mindre skala, kvinnor med benigna diagnoser som tex Turners syndrom. Fertilitetsbevarande åtgärder erbjuds till unga cancerpatienter när det finns en medicinsk indikation för behandlingsinducerad in-

Medan tekniken för nedfrysning av vävnad är väl-etablerad, är metoderna för transplantation fortfarande i stort behov av vidare utveckling. De allra flesta folliklarna i transplantaten klarar för närvarande inte av syrebristen innan och under revaskulariseringen.

fertilitet. Den främsta indikationen är behandling med alkyliserande cytostatika och gonadotoxiska substanser, men även onkologisk kirurgi och lokal radioterapi kan innebära risker för båda könen, särskilt om de reproduktiva organen befinner sig i det utsatta området.

Medan antalet unga patienter som erbjuds fertilitetsbevarande åtgärder ökar, så visar forskning att antalet kvinnor som får tillgång till fertilitetsbevarande åtgärder bara utgör en tredjedel av antalet män i Sverige.⁸ Mycket beror detta på att nedfrysning av spermier är väletablerat, effektivt och okontroversiellt. Medan den manliga patienten kan planeras för nedfrysning direkt så är det en mer invecklad väg genom vården för den kvinnliga patienten och ett större ingrepp för den behandlande onkologen att ta ställning till.

Sedan 2015 finns rekommendationer framtagna av SKR för befrämjande av fertilitet för unga med cancer. Dessa är publicerade på vävnadsrådets hemsida (www.vavnad.se). Målet är att ge ett enhetligt nationellt stöd till patienter, men också till de professioner som är involverade i nedfrysning och den kliniska användningen av celler och vävnad.⁹

Utmaningar och möjligheter

Medan tekniken för nedfrysning av vävnad är väletablerad, är metoderna för transplantation fortfarande i stort behov av vidare utveckling. De allra flesta folliklarna i transplantaten klarar för närvarande inte av syrebristen innan och under revaskulariseringen. Trots detta ger metoden en 30 procents chans till barn efter spontan graviditet och 19 procents chans till barn efter IVF.¹⁰ Varje år ökar antalet barn födda efter framgångsrik återtransplantation. År 2021 beräknades det ha skett 200 dokumenterade födselar efter transplantation, men redan 2022 hade antalet passerat 290 födselar (11). En

studie på 318 kvinnor som genomgått ovarie-transplantation visade att så många som 95 % av kvinnorna som återtransplanterat ovarievävnad återfick endokrin funktion i äggstockarna.¹² De framgångarna är beroende av en god äggstocksreserv vid nedfrysning.

Återtransplantation har visat sig vara mest effektivt hos unga

kvinnor och postpubertala flickor. Man har sett att cirka 80 % procent av folliklarna i biopsin beräknas leva efter nedfrysning och upptining,¹³ men vid transplantation dör ytterligare 50-90 % av de kvarvarande folliklarna. Den internationella rekommendationen är därför att begränsa nedfrysning av ovarievävnad till kvinnor yngre än 35 år.¹⁴ Detta då en kvinna i 35-årsåldern bara har kvar 5-10 % av sin ursprungliga follikel-reserv och därmed inte uppfyller kravet på god grundfertilitet. Studier har visat att antalet fullgångna graviditeter efter återtransplantation av ovarievävnad gick ned från 28 till 18 procent efter 35 års ålder, och inga dokumenterade födselar finns hos kvinnor äldre än 40.¹⁵

Transplantation i högsriskgrupper

Det finns specifika patientgrupper där risken med återtransplantation bedöms som hög och där man ogärna nyttjar vävnaden kliniskt. Tex bland BRCA-bärare innebär den ökade risken för malignitet också ökade risker vid återtransplantation av fryst vävnad. Den nuvarande rekommendationen för patientgruppen är att avlägsna transplantatet så snart graviditet har uppnåtts.⁴ Även hos patienter med systemisk hematologisk sjukdom eller tumörer som metastaserar till äggstocken utgör återtransplantation en risk för återinförande av maligna celler. För närvarande utförs återtransplantation i dessa patientgrupper endast i undantagsfall, till exempel biopsier tagna vid fullständig remission då risken för malignitet bedöms som osannolik. Endast en handfull barn är födda i den här patientgruppen.¹⁶

Ett exempel på detta är den 14-åriga patient som behandlades för leukemi vid Karolinska Universitetssjukhuset. En nystartad studie erbjöd unga cancerpatienter med hög risk för infertilitet att frysa ner äggstocks-vävnad och 2001 inkluderades patienten i studien. Halva patientens äggstock preservades när patienten var i remission, men innan stamcellstransplantation. Efter sin cancerbehandling återfick patienten aldrig sin menstruation och uppvisade kliniska tecken på menopaus. Över ett och ett halvt decennium senare önskade patienten bli gravid och konsulterade fertilitetskliniken och 2017 kunde 27 mindre bitar av ovarievävnad återtransplanteras. Några månader senare uppvisade patienten endokrin aktivitet och patienten återfick för första gången sen 14 års ålder spontan menstruation. Tyvärr var de påföljande IVF försöken fruktlösa. Ytterligare 19 bitar äggstocks-vävnad återtransplanterades 2018. Den här gången resulterade stimulering i att en oocyt kunde aspireras. Provrörsbefruktning ledde till graviditet och en frisk pojke föddes november 2019. Ett år senare blev patienten spontant gravid. Sedan transplantationerna



har det nu gått 67, respektive 79 månader, och familjen är fullt frisk.¹⁶

I förevarande fall var frågan huruvida de fanns en risk att re-introducera maligna celler vid en återtransplantation av äggstocksvävnaden högst central. Ingen molekyllär analys gjordes vid diagnosen men via ett biobankat blodprov taget vid insjuknade möjliggjordes utvecklingen av en assay för tumörspecifika biomarkörer i den preserverade gonadvävnaden. 15 % av den sparade äggstocksvävnaden blev slumpmässigt utvald för analys. Förekomsten av ett BCR-ABL transskript undersöktes i 80 oberoende RT-PCR reaktioner utan att detekteras. Risken bedömdes därmed som väldigt liten och transplantationen kunde genomföras.

Fallet utgör en av ett fåtal patienter med leukemi som sparat vävnad och blivit framgångsrikt gravida. Även om vår patient var i remission vid tillfället för biopsin så finns begränsningar och utmaningar när de kommer till att bevisa säkerheten. Men publicerade resultat är positiva och studier har visat att ovarievävnad som tagits i remission har väldigt liten risk för att återinsjukna efter en transplantation. Data från 21 länder som utfört ovarietransplantation rapporterar inga återfall av sjukdomen.³ Detta går i linje med resultat från fem europeiska center som i sin studie från 2021 inte kunde se korrelation mellan återfallsrisk och ovarietransplantation.⁴

Framtiden för ovarievävnadsfrys

Ovarievävnadsfrys är fortfarande en kliniskt ung metod, med framtiden för sig. Att det fortfarande görs relativt få transplantationer kan delvis tillskrivas att många av de unga flickor som drabbas av cancer inte remitteras till fertilitetsbevarande behandling. En barriär för detta är att ovarievävnadstransplantation länge ansetts som experimentellt, och i Sverige fortfarande gör det hos

den yngsta åldersgruppen.¹ De behandlingar som hittills erbjudits har varit del av forskningsstudier. För dessa patienter är nyttjandegraden än så länge låg, främst på grund av att de flesta som har genomgått nedfrysning av äggstocksvävnad fortfarande är mycket unga och ännu inte vill ha barn. Bland våra patienter som sparat gonadvävnad vid Karolinska Universitetssjukhuset så estimerar vi att majoriteten kommer att komma tillbaka för återtransplantation och familjeplanering först om 10–15 år. Men beslutet att använda, eller inte använda, den frysta vävnaden kan påverkas av en mängd faktorer; tex begränsad graviditets önskan, begränsningar i vilka som kan nyttja vävnaden baserat på regelverket för assisterad befruktning, canceråterfall, avsaknad av en partner att bilda familj med eller, i bästa fall, spontana graviditeter som uppstått utan hjälp av assisterad befruktning.

Metodiken för ovarievävnads transplantation blir allt mer etablerad, men det krävs fortfarande mycket forskning för att utveckla transplantationstekniken och minimera den ischemiska processen. För att metoden ska fungera optimalt måste revaskuleringen av transplantaten förbättras. Vi är också väldigt intresserade av att följa de barn som fötts efter transplantation. Säkerheten går inte att utvärdera slutgiltigt innan vi har fler barn som vuxit upp, även om de preliminära resultaten just nu ser väldigt positiva ut.



Text KENNY A. RODRIGUEZ-WALLBERG
Clinical responsible of Programme for Fertility Preservation, Karolinska Institutet, Department of Oncology Pathology
kenny.rodriguez-wallberg@ki.se

Bibliografi

- Gosden, R. G., Baird, D. T., Wade, J. C., & Webb, R. (1994). Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Human reproduction* (Oxford, England), 9(4), 597-603
- Donnez, J., Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1503-1513.
- Rodriguez-Wallberg KA, Karlstrom PO, Rezapour M, et al. Full-term newborn after repeated ovarian tissue transplants in a patient treated for Ewing sarcoma by sterilizing pelvic irradiation and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94: 324-328.
- ESHRE guideline: female fertility preservation. The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Richard A Anderson, Frédéric Amant, Didi Braat, Arianna D'Angelo, Susana M Chuva de Sousa Lopes, Isabelle Demeestere, Sandra Dwek, Lucy Frith, Matteo Lambertini, Caroline Maslin, Mariana Moura-Ramos, Daniela Nogueira, Kenny Rodriguez-Wallberg, Nathalie Vermeulen. *Human Reproduction Open*, Volume 2020, Issue 4, 2020, hoaa052.
- ASRM Practice Committee. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022-33.
- Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Ras-

- mussen PE, Loft A, Byskov AG, Andersen AN, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online*. 2011 Feb;22(2):162-71.
- Andersen CY, Kristensen SG, Greve T, Schmidt KT. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in young female oncological patients. *Future Oncol*. 2012 May;8(5):595-608.
- Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, Macklon KT, Ernst E, Fedder J, Tiitinen A, Morin-Papunen L, Einarsson S, Jokimaa V, Hippeläinen M, Lood M, Gudmundsson J, Olofsson JI, Andersen CY. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Sep;95(9):1015-26. doi: 10.1111/aogs.12934. Epub 2016 Jul 3. PMID: 27258933; PMCID: PMC5129549.
- Rodriguez-Wallberg KA, Borgström B, Petersen C, Thurin-Kjellberg A, Mörsé H, Givercman A, Jarfelt M; Work Group UNGA (YOUNG) for the Swedish Association of Local Authorities and Regions, SALAR (Sveriges Kommuner och Landsting, SKL). National guidelines and multilingual age-adapted patient brochures and videos as decision aids for fertility preservation (FP) of children and teenagers with cancer-A multidisciplinary

- effort to improve children's information and access to FP in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 May;98(5):679-680. doi: 10.1111/aogs.13588. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30793287.
- E Fraison, S Huberlant, E Labrune, M Cavalleri, M Montagut, F Brugnon, B Courbiere, Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation, *Human Reproduction*, Volume 38, Issue 3, March 2023, Pages 489-502, <https://doi.org/10.1093/humrep/deac249>
- Dolmans, M. M., von Wolff, M., Poirot, C., Diaz-Garcia, C., Cacciottola, L., Boissel, N., Liebentron, J., Pellicer, A., Donnez, J., & Andersen, C. Y. (2021). Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertility and sterility*, 115(5), 1102-1115.
- Gellert, S. E., Pors, S. E., Kristensen, S. G., Bay-Björn, A. M., Ernst, E., & Yding Andersen, C. (2018). Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(4), 561-570.
- Kristensen, S. G., Liu, Q., Mamsen, L. S., Greve, T., Pors, S. E., Björn, A. B., Ernst, E., Macklon, K. T., & Andersen, C. Y. (2018). A simple method to quantify follicle survival in

- cryopreserved human ovarian tissue. *Human reproduction* (Oxford, England), 33(12), 2276-2284. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey318>
- Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. 2014;15:1129-36.
- Van der Ven H, Liebentron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, Frambach T, Kupka M, Hohl MK, Winkler-Crepaz K, Seitz S, Dogan A, Griesinger G, Häberlin F, Henes M, Schwab R, Sütterlin M, von Wolff M, Dittrich R (2016) FertiPROTEKT network. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 31:2031-2041
- Rodriguez-Wallberg, K.A.; Milenkovic, M.; Papaikononmou, K.; Keros, V.; Gustafsson, B.; Sergouniotis, F.; Wikander, I.; Perot, R.; Borgström, B.; Ljungman, P; et al. Successful pregnancies after transplantation of ovarian tissue retrieved and cryopreserved at time of childhood acute lymphoblastic leukemia—A case report. *Haematologica* 2021, 106, 2783-2787. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278828>.