

# Fertilitetsbevarende tiltak hos gutter og unge menn med kreft

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Noen former for kreftbehandling medfører risiko for redusert fruktbarhet og infertilitet. Fertilitetsbevarende behandling kan redusere risikoen hos noen. Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over infertilitetsrisiko etter behandling av gutter og unge menn med kreft og over aktuelle fertilitetsbevarende tiltak.

**Materiale og metode.** Artikkelen er bygd på litteratursøk i søkebasene Medline, Pubmed og Scopus og på erfaringer fra et nordisk faglig nettverksamarbeid.

**Resultater.** Kryopreservering av sæd er en klinisk etablert metode for voksne kreftpasienter i Norge. Vibrasjonsstimulering av penis og elektroejakulasjon med påfølgende nedfrysing av spermier kan være et alternativ for unge kreftpasienter som ikke klarer å avlegge sædprøve ved hjelp av masturbasjon. Nedfrysing av testikkelbiopsier kan bli et tilbud for prepubertale gutter som ikke er i stand å produsere modne spermier.

**Fortolkning.** Rutiner for nedfrysing av sæd er etablert for voksne kreftpasienter. De øvrige fertilitetsbevarende tiltak for gutter og unge menn med kreft anses i dag som eksperimentell behandling.

> Se også side 1412

Engelsk oversettelse av hele artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

### Einar Stensvold

Barne- og ungdomsklinikken  
Akershus universitetssykehus

### Henriette Magelssen

Avdeling for kreftbehandling  
Klinikk for kreft og kirurgi  
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

### Irma C. Oskam

[irmosk@ous-hf.no](mailto:irmosk@ous-hf.no)  
Gynekologisk avdeling  
Kvinne-barn-klinikken  
Oslo universitetssykehus

Flere gutter og menn som får kreft, overlever sykdommen og lever deretter verdifulle liv. Hos barn under 18 år er leukemi, lymfomer og tumorer i sentralnervesystemet de hyppigst forekommende kreftformer. I aldersgruppen 19–30 år utgjør tumorer i de mannlige kjønnsorganer om lag en firedel av alle krefttilfeller, etterfulgt av lymfomer, leukemi og tumorer i sentralnervesystemet (Tini van Dijk, Kreftregisteret, personlig meddelelse). Noen kreftbehandlinger medfører økt risiko for redusert fruktbarhet eller infertilitet, slik at unge menn i fertil alder risikerer ikke å kunne bli fedre når de er blitt friske. For noen av disse pasientene kan fertilitetsbevarende behandling være en mulighet for å redusere denne risikoen.

I denne artikkelen gis det en oversikt over infertilitetsrisikoen hos gutter og unge menn etter kreftbehandling og over aktuelle og fremtidige fertilitetsbevarende behandlingsmetoder. Formålet er at leger som er involvert i oppfølging av slike pasienter, skal være i stand til å gi god informasjon til pasient og pårørende.

## Materiale og metode

Artikkelen bygger på litteratursøk i de elektroniske søkebasene Medline, Pubmed og Scopus og på erfaringer fra det nordiske faglige nettverket The Nordic Network of Gonadal Preservation after Cancer Treatment in Children and Young Adults.

## Mannlig fertilitet og effekt av kreftbehandling

Infertilitet er definert som fravær av oppnådd svangerskap etter mer enn ett år med regelmessig samleie uten prevensjon. I likhet med det som er tilfellet hos kvinner forutsetter fertilitet hos menn normal anatomi og normal funksjon av kjønnsorganene. Testiklene pro-

duserer spermier og kjønnshormoner, inklusive testosteron, under kontroll av gonadotropiner. Sædproduksjonen starter ved puberteten. Menn produserer sædceller fra stamceller gjennom hele sitt voksne liv i en kontinuerlig syklus som tar omtrent 70 dager (1).

Infertilitet hos kreftsyrke menn kan forårsakes av selve sykdommen og/eller av kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling (tab 1) (2). Ved cancer testis og Hodgkins lymfom kan det være nedsatt sædkvalitet og DNA-skade i spermene allerede før kreftbehandlingen starter (3). Forbigående infertilitet fremkalt av ulike typer cytostatika kan vare flere år etter avsluttet behandling. Varig infertilitet forekommer oftest etter høye doser cytostatikabehandling (alkylerende cytostatika), etter strålebehandling mot testiklene i doser på > 1,2 Gy og etter helkroppsbestråling før hematopoetisk stamcelletransplantasjon (4). Kjemoterapi og stråleterapi påvirker både sertolicellene og leydigcellene i testiklene, men germinalepitelet er mer utsatt for celledskade enn leydigcellene, slik at infertilitet er en hyppigere bivirkning enn endokrin hypogonadisme. Strålebehandling mot sentralnervesystemet med doser  $\geq 40$  Gy kan resultere i hypogonadotrop hypogonadisme. Kreftbehandling kan skade nerver og blodforsyning i bekkenet, noe som kan gi problemer med ejakulasjon og/eller ereksjon.

Hos enkelte menn er det dokumentert tilbakegang til normal testikkelfunksjon etter strålebehandling og ulik kjemoterapi flere år etter avsluttet behandling, avhengig av dose og type behandling (tab 1). Som hos kvinner er skjerming av gonadene under strålebehandling derfor vanlig praksis. Når det gjelder gutter, vil noen alvorlige benigne sykdommer, for eksempel aplastisk anemi, talassemia, sigdcelleanemi, langerhanscellehistiocytose, hemofagocytisk lymfocytose, Wegeners granulomatose og Klinefelters syndrom, også

## Hovedbudskap

- Kreftbehandling kan medføre infertilitet hos gutter og unge menn
- Praktiske, etiske og juridisk dilemmaer bør løses før oppstart av fertilitetsbevarende behandling
- Det finnes i dag et nordisk samarbeid om forskning og utvikling av fertilitetsbevarende behandling for prepubertale kreftpasienter

**Tabell 1** Risiko for azoospermi av kreftbehandling (2)

Risiko	Behandling
Høy risiko	Helkroppsbestråling
	Strålebehandling av testikler $\geq 2,5$ Gy menn, $\geq 6$ Gy prepubertale gutter
	Alkylerende kjemoterapi (bl.a. cyklofosamid $\geq 7,5$ g/m <sup>2</sup> )
	Høydose kjemoterapi med stamcellestøtte (HMAS)
	Protokoller ved behandling av lymfom som inneholder procarbazin: BEACOPP <sup>1</sup> , cyklofosamid, vinkristin, procarbazin, prednison-dacarbacin (COPP), nitrogenmustard, vinkristin, procarbacin, prednison (MOPP)
Intermediær risiko	Bestråling av hjernen $\geq 40$ Gy
	Bleomycin, etoposid, cisplatin (BEP) ved testikkelkreft
	Cisplatin
	Cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednison (CHOP)
Lav risiko	Karboplatin $< 2$ g/m <sup>2</sup>
	Doksorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbacin (ABVD)
	Vinkristin, etoposid, prednison, doksorubicin (OEPA)
	Strålebehandling av testikler 0,2–0,7 Gy

<sup>1</sup> BEACOPP = bleomycin, vinkristin, cyclofosamid, doksorubicin, etoposid, procarbacin og prednison

kunne medføre infertilitet på grunn av selve sykdommen eller på grunn av gonadotoksisk behandling for grunnsykdommen. For disse pasientene kan fertilitetsbevarende behandling også være aktuelt, men per i dag tilbys dette kun dem som får gonadotoksisk behandling for sin grunnsykdom.

All fertilitetsbehandling i Norge reguleres

av bioteknologiloven (5). For mange unge kreftoverlevende er fertilitetsbevaring et viktig tema (6). Flere studier har vist at det å la være å diskutere negative effekter av kreftbehandling, kan resultere i økt emosjonelt stress og nedsatt livskvalitet etter remisjon (7).

Fertilitetsbevarende behandling bør alltid vurderes for gutter og unge mannlige kreft-

pasienter som skal gjennomgå kreftbehandling (8), og pasienter må få tydelig informasjon om mulige bivirkninger av terapien, inkludert fertilitetsrelaterte temaer. I figur 1 og figur 2 er det oversikt over fertilitetsbevarende behandling for gutter og unge menn.

### Kryopreservering av sæd

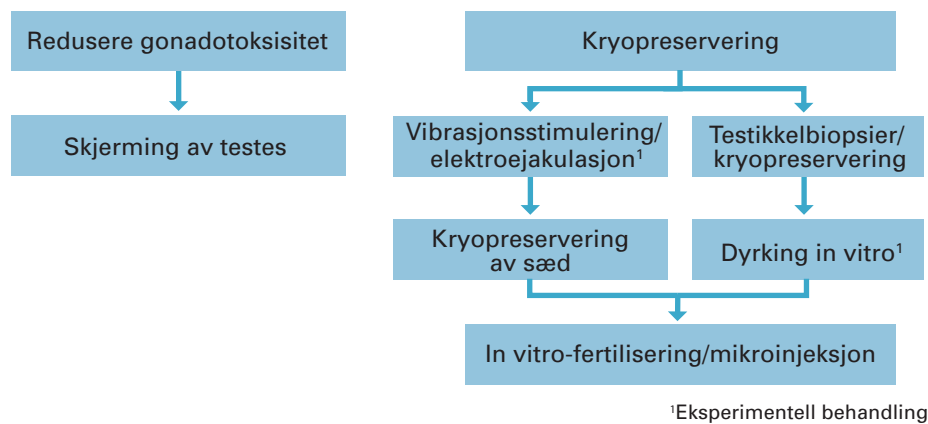
Det foreligger et standardisert fertilitetsbevarende tilbud for menn og postpubertale gutter. Nedfrysing av sæd er i dag en vel etablert prosedyre ved fem klinikker i Norge (Tromsø, Trondheim, Bergen, Haugesund og Oslo). Behandlende lege bør derfor diskutere muligheten for sædnedfrysing med pasienten. Dette er en enkel prosedyre og bør alltid anbefales, også der kreftbehandlingen allerede er igangsatt.

Spermatogenesisen hos menn tar omtrent 70 dager, og negative effekter vil sannsynligvis ikke bli observert før flere uker etter start av kjemoterapi. Imidlertid er det rapportert om høyere risiko for DNA-skader i spermier som er ejakulert og lagret etter at cytotoxisk behandling er påbegynt (9, 10), og langtidsoppfølging av barn av disse pasientene er derfor nødvendig. Pasienter med cancer testis og malignt lymfom har ofte redusert sædkvalitet allerede før start av kreftbehandlingen. Dersom det observeres spermier i ejakulatet, er det viktig å fryse ned disse, da senere behandling ved hjelp av assistert befruktning ikke krever mange levende spermier for å oppnå graviditet. Store forbedringer i kryopreserveringsteknikker og teknikker for assistert befruktning med intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI) har resultert i vellykkede graviditeter. Lagret sæd synes å være levedyktig i opptil 28 år (11).

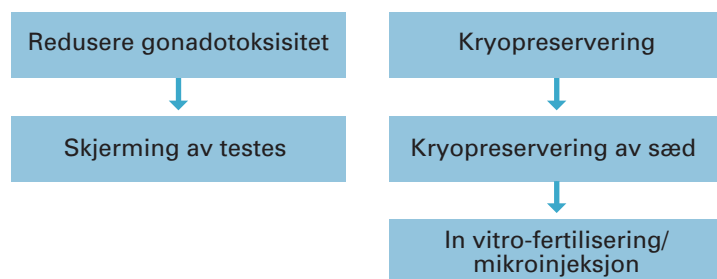
For mange unge kan det være vanskelig å produsere en sædprøve ved masturbasjon. Testikkelvolum, ikke alder, er direkte korrelert med sædproduksjon (12). Ved Tanners pubertetsstadium P2–3 og/eller testikkelvolum  $> 6$  ml vil sædproduksjonen med stor sannsynlighet ha kommet i gang. I de tilfeller der pasienten selv sterkt ønsker å få fryst ned spermier, men uten å lykkes med masturbasjon, er vibrasjonsstimulering av penis en mulighet som kanskje bør vurderes oftere, men alltid i samarbeid med urolog og pediater. Elektroejakulasjon kan også være et alternativ, men prosedyren krever full narkose (13). Inngrepet kan eventuelt utføres samtidig med andre prosedyrer, slik som innleggelse av sentralt venekateter før oppstart av kjemoterapi, uten at behandlingsoppstarten utsettes. Denne behandlingsformen er ikke i bruk for kreftpasienter i Norge.

### Kryopreservering av testikkelbiopsier

Ved manglende spermier i ejakulatet (azoospermi) eller svært dårlig sædkvalitet kan biopsier fra testiklene fryses ned. Ideelt sett kan testikkelvev fra prepubertale gutter fryses ned før start av kreftbehandling for så å



**Figur 1** Skjematisk oversikt over fertilitetsbevarende metoder for prepubertale gutter og menn som ikke produserer sædprøver



**Figur 2** Skjematisk oversikt over fertilitetsbevarende metoder for voksne menn som produserer sædprøver

tines opp når pasienten er friskmeldt. De lagrede stamcellene fra vevsprøvene blir retransplantert til pasientens egen testikkel, hvor de modnes. Prosedyrene er etablert i Sverige, men bioteknologiloven setter begrensninger for etablering av metoden for kreftpasienter i Norge (14). Fra vevsprøvene er det mulig å isolere udifferensierte mannlige kjønnsceller (stamceller) som egner seg for videre dyrking. Xenotransplantasjon eller videre dyrking av mannlige kjønnsceller i laboratoriet kan være nødvendig når det gjelder pasienter med økt risiko for metastasering, men dette er i dag ikke aktuell behandling (15–17).

De nordiske landene vurderer muligheter for å sentralisere kryopreservering av testikkelbiopsier fra de få prepubertale guttene som er for unge til å produsere sædprøver. Det er en stor fordel å sentralisere denne type samarbeid for utvikling av klinisk behandling, da det i dag ikke finnes noe fertilitetsbevarende tilbud for denne pasientgruppen (18) (Petersen C, Jahnukainen K, Rechnitzer C et al. Nordic recommendations on fertility preservation in boys and young men. Abstract til International Society of Paediatric Oncology, SIOP 2011).

#### Etiske og juridiske aspekter

I likhet med de fertilitetsbevarende tilbud til jenter og unge kvinner anses de fleste fertilitetsbevarende metodene for gutter og unge menn, med unntak av nedfrysing av sæd, som eksperimentelle. Praktiske, etiske og juridisk dilemmaer bør løses før behandlingsstart. Biopsing av testikkelen er en invasiv prosedyre, og fordeler og ulemper må veies opp mot hverandre.

I en belgisk studie er det beskrevet et tilbud for prepubertale gutter med nedfrysing av testikkelvev før oppstart av kreftbehandling. Over 90 % av disse pasientene og deres foreldre sa ja til tilbudet og anså dette som positivt (19). Tverrfaglig tilnærming er ofte nødvendig. Ønsket om et fullverdig liv med fertiliteten i behold er svært viktig for mange unge langtidsoverlevende etter kreft.

## Konklusjon

Nedfrysing av sæd før kreftbehandling er standard når det gjelder postpubertale gutter og voksne menn med kreft. Kryopreservering av testikkelbiopsier og videre dyrking eller transplantasjon av mannlige kjønnsceller er fortsatt å betrakte som eksperimentelle metoder. Det pågår et utstrakt nordisk samarbeid på dette området.

*Vi takker Gudvor Ertzeid, Nan B. Oldereid, Ritsa Storeng og Tom Tanbo for grundig gjennomlesing av manuskriptet.*

### Einar Stensvold (f. 1971)

er spesialist i pediatri og overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, med ansvar for pediatrik hematologi/onkologi. Han er interessert i seneffekter hos barn og unge etter gjennomført behandling for kreft.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

### Henriette Magelssen (f. 1976)

har doktorgrad på fertilitet etter kreftbehandling. Hun holder på med spesialistutdanning i onkologi.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

### Irma C. Oskam (f. 1962)

er veterinær og har doktorgrad i reproduksjonsmedisin fra Norges veterinærhøgskole. Hun er ansatt som forsker og koordinator for fertilitetsbevarende behandling ved Seksjon for reproduksjonsmedisin ved Oslo universitetssykehus.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

## Litteratur

1. Sharpe RM. Regulation of spermatogenesis. I: Knobil ENJD, red. The physiology of reproduction. 2 utg. New York: Raven Press, 1994: 1335–63.
2. LIVESTRONG. The Lance Armstrong Foundation. www.livestrong.org (19.5.2011).
3. Sieniawski M, Reineke T, Josting A et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. Ann Oncol 2008; 19: 1795–801.

4. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 4831–41.
5. Helse- og omsorgsdepartementet. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi. (bioteknologiloven) LOV-2003-12-05-100. www.regjeringen.no (9.5.2011).
6. Nieman CL, Kazer R, Brannigan RE et al. Cancer survivors and infertility: a review of a new problem and novel answers. J Support Oncol 2006; 4: 171–8.
7. Quinn GP, Vadaparampil ST, Bell-Ellison BA et al. Patient-physician communication barriers regarding fertility preservation among newly diagnosed cancer patients. Soc Sci Med 2008; 66: 784–9.
8. Achille MA, Rosberger Z, Robitaille R et al. Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: the perspective of survivors and health care professionals. Hum Reprod 2006; 21: 3206–16.
9. Barratt CLR, Aitken RJ, Björndahl L et al. Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications – a position report. Hum Reprod 2010; 25: 824–38.
10. Delbès G, Hales BF, Robaire B. Toxicants and human sperm chromatin integrity. Mol Hum Reprod 2010; 16: 14–22.
11. Feldschuh J, Brassel J, Durso N et al. Successful sperm storage for 28 years. Fertil Steril 2005; 84: 1017.
12. Hagenäs I, Jørgensen N, Rechnitzer C et al. 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; 25: 2031–8.
13. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. Int J Urol 2010; 17: 327–31.
14. Keros V, Hulthenby K, Borgström B et al. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. Hum Reprod 2007; 22: 1384–95.
15. Geens M, Goossens E, De Block G et al. Autologous spermatogonial stem cell transplantation in man: current obstacles for a future clinical application. Hum Reprod Update 2008; 14: 121–30.
16. Ginsberg JP. New advances in fertility preservation for pediatric cancer patients. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 9–13.
17. Stukenborg JB, Schlatt S, Simoni M et al. New horizons for in vitro spermatogenesis? An update on novel three-dimensional culture systems as tools for meiotic and post-meiotic differentiation of testicular germ cells. Mol Hum Reprod 2009; 15: 521–9.
18. Lee PA, Rogol A, Houk CP. Optimizing potential for fertility: fertility preservation considerations for the pediatric endocrinologist. Endocrinol Metab Clin North Am 2009; 38: 761–75.
19. Wyncs C, Curaba M, Petit S et al. Management of fertility preservation in prepubertal patients: 5 years' experience at the Catholic University of Louvain. Hum Reprod 2011; 26: 737–47.