

Nordisk förening för pediatrik hematologi och onkologi (NOPHO)
Arbetsgruppen för seneffekter

Förslag till Nordiska Riktlinjer för:

Uppföljning av gonadfunktion efter cancerbehandling under barndomen¹

Kirsi Jahnukainen^{2,3,4}, Lars Hagenäs³

³Barnendokrinologiska laboratoriet (Q2:08), Astrid Lindgrens Barnsjukhus, 171 76 Stockholm och

⁴Lastenlinikka, Turun Yliopistollinen Keskussairaala, 20520 Turku

POJKAR

Hur påverkar barncancer-behandling testikelfunktionen?

Testiklarnas germinalepitel och därmed spermieproduktionen är oavsett individens ålder ytterligt känsligt för joniserande strålning (doser >0,1 Gy) och kan slås ut permanent även efter små, indirekta doser som kan uppkomma vid bukbestrålning eller spinal bestrålning (hög risk efter >4 Gy). Cytostatikabehandling ger som regel en germinalcellsskada som ibland blir permanent om stamcellerna (spermatogonierna) skadas; speciellt behandling med alkylerare som

prokarbazin, busulfan och cyklofosamid med kumulativa doser >20 g/m² ger ofta upphov till permanent infertilitet. Andra cytostatika som förefaller mer "säkra" är dock inte utvärderade tillfredsställande ur fertilitetssynpunkt.

Standard ALL behandling, lågdoscyklofosamid (7,5 g/m²) samt ABVD-behandling vid Hodgkinlymfom betraktas f.n. som bland de mildaste behandlingarna ur fertilitetssynpunkt (se också Tabell 1).

¹: Värdefulla synpunkter på denna text har givits av Stefan Arver; Angelica Hirschberg, Liisa Hovi; Aila Tiitinen; Karsten Nysom; Birgitta Lannering; Niels-Erik Skakkebak; Niels Jørgensen; Jørn Müller; Catherine Rechner; Kirsti Näntö-Salonen; Jorma Toppari; Robert Bjerknes, Birgit Borgström, Thomas Hertel, Thord Rosén, Jan-Erik Damber, Leif Abramson, Lisskulla Sylvén, Sigbritt Werner, Maria Halldin; Berit Kriström, Maria Elfving; Christian Moell; Outi Hovatta; Aleksander Giwercman; Cecilia Petersen; Martin Ritzén och Olle Söder

²: Korrespondans till:
Overlege Kirsi Jahnukainen
Barnendokrinologiska laboratoriet
(Q2:08)
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
171 76 Stockholm
Sverige
E-post: kirsi.jahnukainen@kbh.ki.se

Tabell 1

Risk för fertilitetspåverkan för flickor och pojkar i relation till cancertyp eller behandling¹⁾. Denna tabell kan användas som en första vägledning vid planering av fertilitetsuppföljning vid starten av cancerbehandlingen. Intensiteten i uppföljningen bör vara större för högriskpatienten.

Risk of subfertility²⁾**Low³⁾**

1. Acute lymphoblastic leukaemia
2. Wilms tumor
3. Soft tissue sarcoma Stage 1
4. Germ cell tumors with Gonadal preservation and no RT
5. Brain tumor⁶⁾
 - surgery only
 - cranial irradiation (<24 Gy)

Medium⁴⁾

1. Acute myeloid leukaemia
2. Hepatoblastoma
3. Osteosarcoma
4. Ewing´s sarcoma
5. Soft tissue sarcoma
6. Neuroblastoma
7. Hodgkin disease "hybrid therapy"
8. Non-Hodgkin lymphoma
9. Brain tumor
 - craniospinal radiotherapy
 - cranial radiation⁶⁾ (>24 Gy)
 - chemotherapy

High⁵⁾

1. Total body irradiation
2. Localized radiotherapy, pelvic or testicular
3. Preconditioning chemotherapy for bone marrow transplant
4. Hodgkin disease, alkylating agent-based therapy
5. Soft tissue sarcoma, metastatic

¹⁾Från ref. 1. ²⁾Men are more susceptible to subfertility after chemotherapy than women, but women may be at risk of premature menopause and males may continue to recover in time. ³⁾Low risk <20 %. ⁴⁾Medium risk is difficult to quantify. ⁵⁾High risk >80 %. ⁶⁾Infertility is probably due to central hypothalamo-pituitary dysfunction rather than direct gonadal damage. Latter manifests by elevated gonadotrophins (FSH).

Leydigcellerna är inte lika strålkänsliga, men doser >20 Gy mot testiklarna kan ge permanent Leydigcellsskada med nedsatt eller upphävd testosteronproduktion och försenad, ofullständig eller utebliven pubertetsutveckling. Enbart cytostatika-behandling eller stamcellstransplantation utan helkroppsbestrålning påverkar i allmänhet inte Leydigcellsfunktionen vilket innebär att pubertetsutvecklingen skall förväntas bli normal. Stamcellstransplantation med helkroppsbestrålning och mycket höga cyklofosfamid-doser kan

forsaka en kompenserad Leydigcellsskada; dvs de perifera testosteronnivåerna är normala men LH-nivåerna är förhöjda.

Detta innebär att klinisk undersökning av cancerbehandlade pojkar och män kan avslöja full pubertetsutveckling mätt som adult tillväxt av penis med normal mängd pubesbe håring samtidigt som testiklarna är små - signalerande avsaknad av germinalepitel och därmed spermatogenes. Strålbehandling mot hypothalamus i doser >35 Gy påverkar som regel produktionen av

tillväxthormon redan efter 1-2 år medan en eventuell störning i produktionen av gonadotropiner, och därmed en central hypogonadism, sannolikt uppträder först i vuxen ålder. Strålbehandling mot CNS kan, tvärtom, ge en något tidig pubertetsutveckling pga interferens med normala centrala reglermekanismer för pubertetsutveckling.

Målsättning

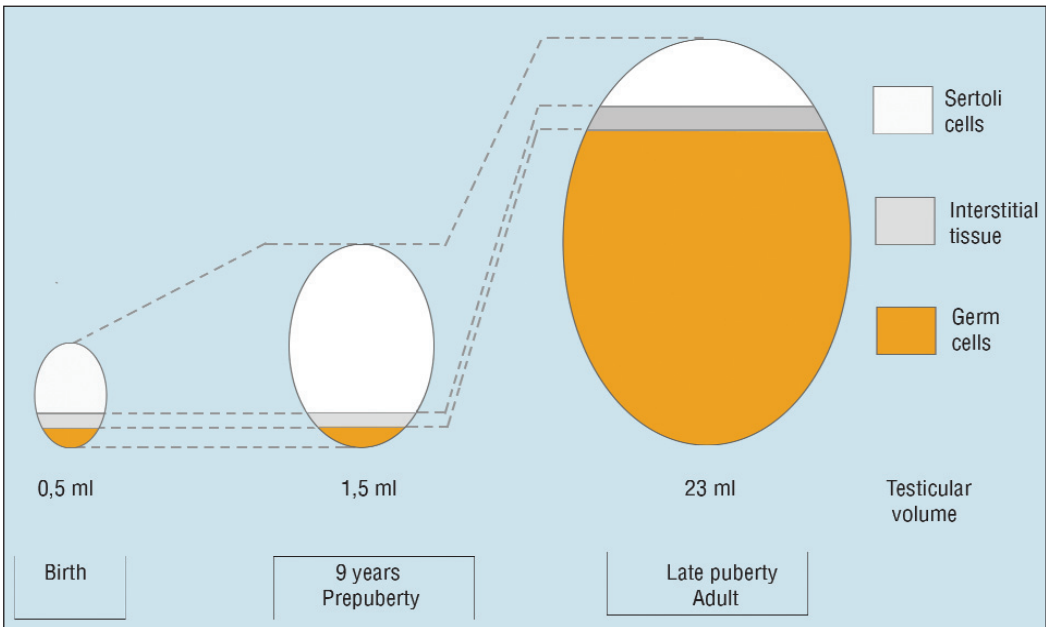
1. att upptäcka Leydigcellskada som kräver substitutionsbehandling.
2. att upptäcka patienter med kompenserad Leydigcellskada.
3. att ge upplysning omkring möjliga fertilitetsproblem.
4. att upptäcka påverkad eller utslagen spermatogenes och planera för övervakning av möjlig restitution av spermatogenes samt rådgivning om infertilitetsbehandling.

Vad är normala åldrar för pubertetsutveckling hos pojkar?

Definitionen på pubertetsstart är då testiklarna blivit 4 mL vilket genomsnittligt inträffar vid 11,5 års ålder. Eftersom testikelvolymen inte är något pålitligt mått hos cancerbehandlade pojkar bör man dessutom bedöma starten på penis- och scrotumtillväxt, vilket bör ske ungefär vid samma ålder. För tidig pubertetsstart definieras som före 9 års ålder och försenad som efter fyllda 14 år. Eftersom åldern för pubertetsstart är starkt hereditärt styrd är det dock nödvändigt att bedöma pubertetsutvecklingen i relation till familjens pubertetsåldrar.

Hur utvärderas risk för germinalepitelskada?

Tillväxt av testiklarna signalerar start av spermatogenesen: Volymökningen betingas nästan uteslutande av ett mognande germinalepitel (Figur 1). Vid en testikelstorlek av 10-12 mL återfinns normalt spermier i urinen ("spermarche") men i



Figur 1

Ökningen av testikelvolymen under puberteten orsakas av ett prolifererande och mognande germinalepitel och kan ge en uppskattning av förekomsten av en existerande spermatogenes. "Interstitial tissue" inkluderar Leydigceller. Illustration från ref. 2.

enstaka fall kan det noteras redan från 4-5 mL testikelstorlek. Normal testikelstorlek för en vuxen man är 17 - 25 mL.

Diskrepans mellan testikeltillväxt och övrig pubertetsutveckling samt förhöjda FSH-nivåer kan signalera germinalepitelskada: Cancerbehandling skadar ofta spermatogenesen medan Leydigcellsfunktionen kan vara intakt. Bristande testikeltillväxt (testikelstorlek <10 mL) kombinerat med en i övrigt normal pubertetsutveckling är den bästa kliniska indikationen på skadad spermatogenes. Serumnivåer av FSH är då alltid tydligt förhöjda som tecken på germinalepitelskada. FSH samt även Inhibin B nivåer har visats korrelera till testikelstorleken hos postpubertala cancerbehandlade pojkar och män. Även om testikelvolymen är normal finns en inte ringa risk för påverkad spermiefunktion.

Restitution efter germinalepitelskada: Långsam återhämtning av ett skadat germinalepitel från överlevande spermatogonier i testiklarna är möjligt. Detta innebär att det kan löna sig att upprepa spermprov och att azospermi (inga spermier i provet) kan ändras till oligospermi (spermieantal <20x10⁶/mL) eller normospermi (spermieantal >20x10⁶/mL) under en längre observationsperiod (år).

Genotoxicitet av cancerbehandling: Män som genomgått cancerbehandling under barndomen har inte ökad risk att få barn med missbildningar eller ökad risk att utveckla cancer.

Hur utvärderas Leydigcellsfunktionen kliniskt?

Bedömning av penis- och scrotumtillväxt: Tillväxt av penis och scrotum inklusive förtunning av scrotalhuden signalerar testosteronproduktion från testiklarna och därmed fungerande Leydigceller.

Pubertal längdtillväxt: Kroppstillväxtpurten uppträder normalt vid mittpuberteten oavsett ålder. Tillväxtpurt av normal storlek, dvs 7-10 cm/år indikerar pubertala könshormonnivåer och normal Leydigcellskapacitet.

Isolerad hudpubertet utan genital och testikelutveckling: Uppkomst av isolerad axillär- och/eller genitalbehåring utan samtidig nämnvärdgenitalitillväxt beror ofta på androgenpro-

duktion från binjurebarken utan att Leydigcellerna i testiklarna behöver vara aktiva. Serumnivåer av DHEAS och androstendion är då ökade (jämfört med prepubertala) samtidigt som morgonvärde (före kl. 09) av testosteron är prepubertalt dvs <1 nmol/L.

Vilka effekter på testikelfunktionen kan ses efter stamcellstransplantation och TBI?

Puberteten startar ibland inte hos pojkar som fått total body irradiation (TBI). Pubertetsutvecklingen kan också vara ofullständig eller långdragen som ett tecken på Leydigcelldysfunktion. GH-brist vilket också kan påverka tidpunkten för pubertetsstart.

Stamcellstransplantation med eller utan TBI är som regel steriliserande oavsett åldern.

Långsam återhämtning av ett skadat germinalepitel från överlevande spermatogonier är möjlig, speciellt om enbart cyklofosamid har använts men ovanlig om busulfan använts. Det är likaledes sällsynt med återhämtning efter hel kroppsbestrålning. En återhämtning kan vara utpräglad långsam vilket gör att man kanske bör vänta fyra år efter en stamcellstransplantation med att utvärdera spermprov. Återkomst av spermatogenes har beskrivits även 10 år efter helkroppsbestrålning.

Uppföljning av gonadfunktionen hos pojkar - vad skall man göra?

1. Värdera testikelvolymen (med hjälp av orchidometer) samt pubertetsstadium (P och G stadier enligt Tanner) årligen (Figur 2 og 3). Genitalutvecklingsstadium (G1-5) baseras på tillväxt av penis och skrotum och förtunning av skrotalhuden. Pubesbehåring (P1-5) baseras på utbredning och mängd av behåring. Stadium 1 betecknar den prepubertala situationen.

2. Värdera tillväxtmönster genom att plotta in längdmätningar prospektivt på tillväxtkurvan (idealt halvårsvisa mätningar). Pubertetsutveckling skall följas av en tydligt ökad tillväxthastighet; hos normala pojkar genomsnittligt från testikelstorlek 6-8 mL. Vid avvikande ålder (för tidig eller för sen)

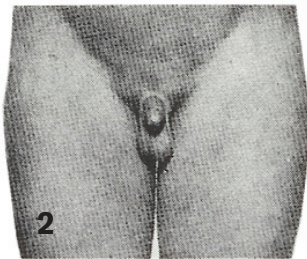
för pubertetsutveckling bör skelettåldersbedömning (rtg vä hand) göras.

3. Basala LH och FSH, samt testosteron, tas årligen från 10 till 15 års ålder. Avsikten med årliga bestämningar är att ha möjlighet att upptäcka trender med långsamt stigande LH och FSH även

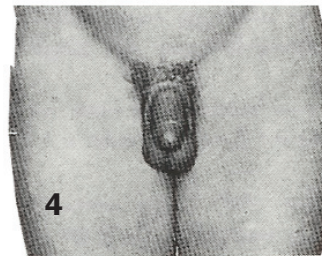
inom normalområdet. Värderna över 10 IU/L bör uppmärksammas som misstänkt patologiska. Inhibin B bestämningar kan dessutom vara av värde som indikation på en fungerande spermatogenes. För att S-testosteron skall kunna bedömmas måste provtagning ske tidig morgon (före 09-tiden). Start av provtagningen skall ske vid yngre ålder om pubertetstecken finns.



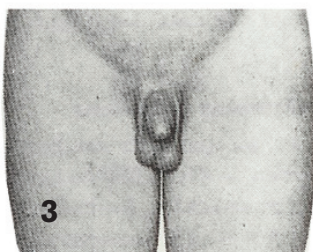
STADIUM 1 (G1) Infantila testes, scrotum och penis, dvs. ung. samma storlek och form som under småbarnsalderen.



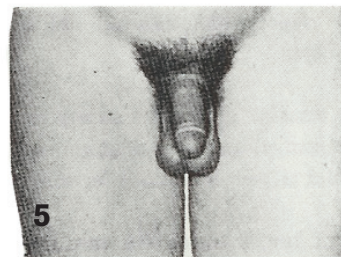
STADIUM 2 (G2) Förstoring av scrotum och testes. Scrotalhuden blir rödare, tunnare och rynkig. Liten eller ingen förstoring av penis.



STADIUM 4 (G4) Ökad storlek av penis med tillväxt på bredden samt utveckling av glans. Fortsatt förstoring av testes och scrotum. Ökad pigmentering av scrotalhud.



STADIUM 3 (G3) Förstoring av penis, först huvudsakligen i längd. Fortsatt växt av testes och scrotum.



STADIUM 5 (G5) Genitalia av vuxen typ och storlek.

Figur 2

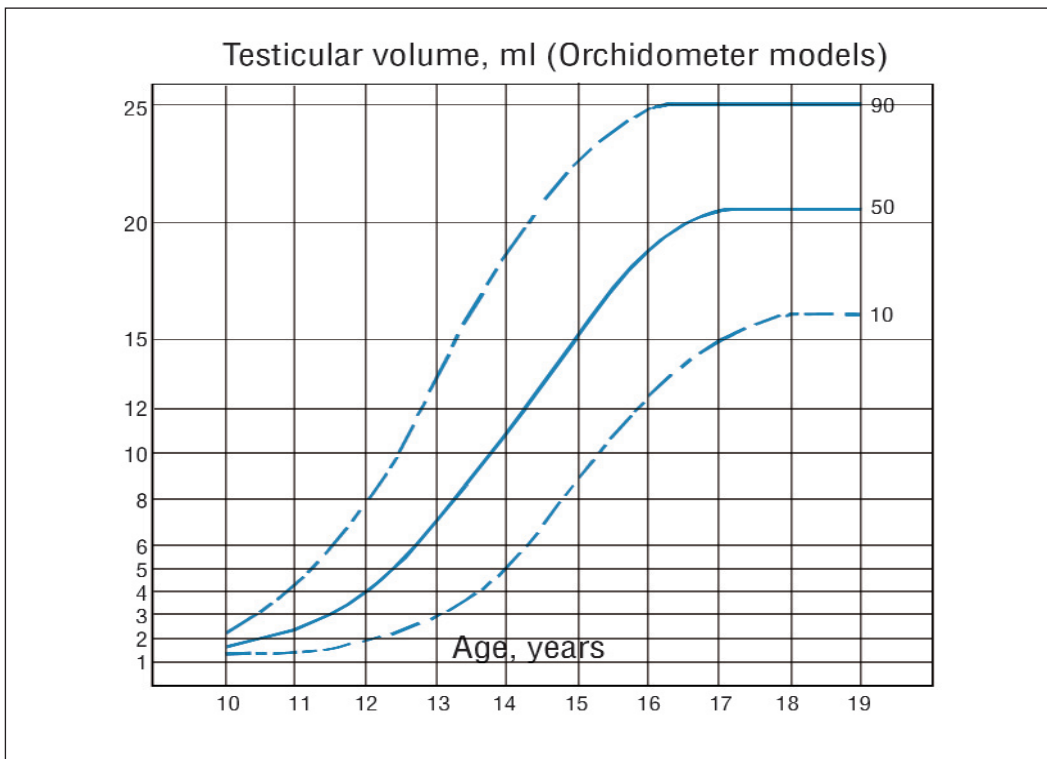
Pubertetsstadier hos pojkar enl. Tanner (G1-G5). OBS att G1 betecknar den prepubertala situationen.

4. Fertilitetsvärdering är ytterligt väsentlig ur patientens synvinkel och kan lämpligen göras vid 17 till 18 års ålder; vanligen via spermprov. Speciellt viktigt är detta om gonadotropinerna är förhöjda eller om testikelvolymen är minskad samt efter genomgången högriskbehandling såsom stamcellstransplantation. Om spermprovet visar azoospermi lönar det sig att upprepa detta prov med 1-3 års mellanrum.

5. Alla pojkar som bedöms kunna lämna spermprov på naturlig väg bör informeras och tillfrågas vid diagnos. Spermarche, dvs förekomst av spermier i urinen uppträder genomsnittligt vid 14 års ålder och en testikelvolym av 8-15 mL. För de pubertala pojkarna är proceduren oftast känslig och information om själva provtagningen bör ske enskilt med patienten med föräldrarna frånvarande. Föräldrarna bör dock acceptera provtagningen. Det är naturligt om den ansvariga onkologen, som patienten känner, ger informatio-

nen. Spermprovet kan bevaras i rumstemperatur under natten vilket betyder att provet kan tas privat under kvällstid och transporteras till spermalaboratoriet först på morgonen. Om pojken inte kan lämna spermprov; eller om ejakulatet inte innehåller spermier kan en testikelbiopsi ge möjlighet till kryopreservering av spermier för eventuell senare fertilitetsbehandling. Kryobevaring av prepubertal testikelvävnad för framtida fertilitetsaspekter är fortfarande att betrakta som ett experimentellt område.

6. Ta ställning till tecken på sekundär androgensvikt med hypogonadism. Sådana kan vara bristande sexuell lust, nedgång i rakningsfrekvens, utveckling av bukfetma och ev. gynekomasti. Upphörd sexuell lust har dock rapporterats hos cancerbehandlade män trots normala testosteronvärden. Patienten kan ibland få hjälp av androgenbehandling. Förhöjda LH nivåer med normala testosteronnivåer kan signalera en



Figur 3 Utveckling av testikelvolym med åldern; median samt 10:e och 90:e percentilerna. Baserat på holländska, schweiziska och svenska data. Se refs. 3 och 4.

kompenserad Leydigcellskada. I dessa fall måste man överväga substitutionsbehandling med testosteron, speciellt om det samtidigt finns nedsatt vitalitet eller stämningsläge. Substitutionsbehandling; dvs låga doser tillfört testosteron bör normalt inte hämma en germinalcellsutveckling eller eventuell restitution av ett skadat germinalepitel.

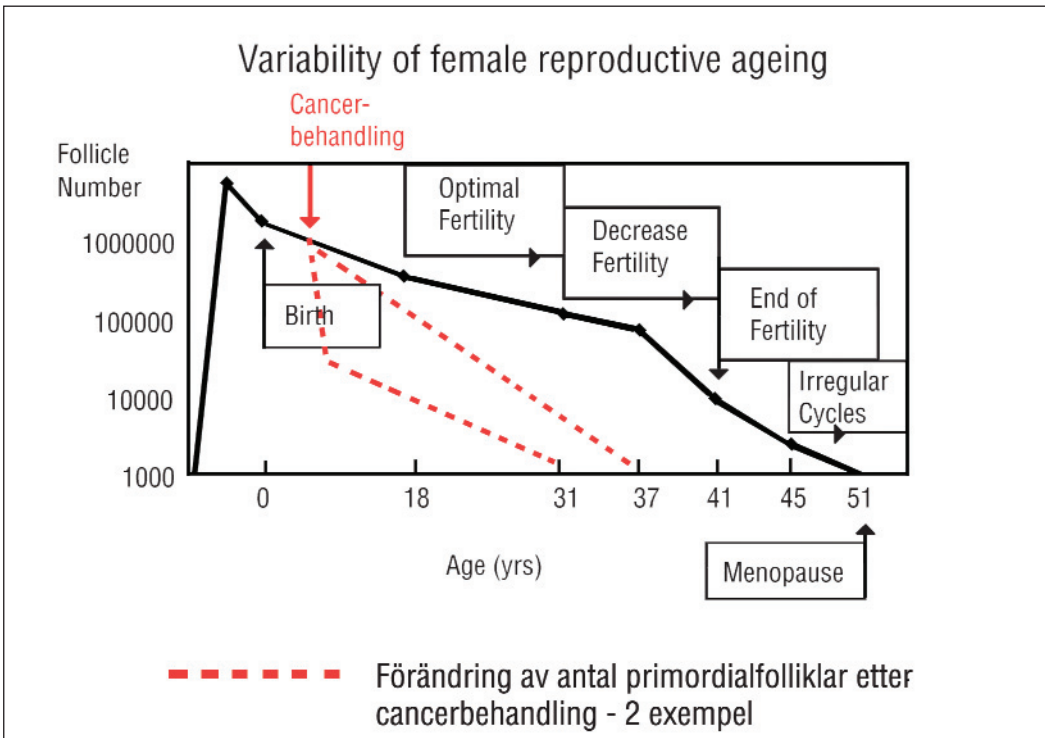
FLICKOR

Hur påverkar barncancerbehandling ovariefunktionen?

Ovariets germinalceller - oocyterna, är uttalat strålkänsliga och skadas redan efter utpräglat

låga stråldoser som ibland kan förekomma "oplanerat" vid t.ex. spinalbestrålning eller bukbestrålning - LD50 för humana oocyter är 4 Gy. Det prepubertala ovariet anses vara något mindre känsligt än det postpubertala vilket antagligen enbart beror på att det innehåller betydligt fler primordialfolliklar, dvs "ovariereserven" är större. Detta visas av att hälften av de flickor som fått ovariebestrålning >20 Gy i prepubertal ålder har kvarvarande ovarieaktivitet jämfört med att >5 Gy räcker för att slå ut kvarvarande ovarieaktivitet hos kvinnor äldre än 40 år. Helkroppsbestrålning 10-12 Gy före menarche ger spontan menarche i färre än 50% av fallen. TBI efter menarche leder oftast till permanent amenorré.

Eftersom ovariets östrogenproduktion är avhängigt av fungerande folliklar, medför utslag-



Figur 4

Stiliserat förlopp av ovariereservens utveckling normalt samt två tänkta förlopp efter cancerbehandling (modifierat efter ref. 6). Försök till uppskattning av ovariereserven har även gjorts via ultraljud hos postpubertala kvinnor dag 2 till 5 i menscykeln med beräkning av ovarievolum samt antal antrala (dvs vätskeinhållande) folliklar. Förutom S-FSH, har bestämning av S-AMH (Anti Müllerian Hormone) (7) och Inhibin B (8) föreslagits som integrerat mått på kvarvarande mängd folliklar. Både för ultraljud och biokemiska variabler gäller att P-piller användning omöjliggör adekvat bedömning.

ing av oocyterna också oförmåga till östrogenproduktion. Därmed kan inte heller någon spontan pubertetsutveckling ske och hos postpubertala flickor uppkommer postmenopausala symtom (se också Tabell 1). Cytostatika kan likaledes ge permanenta skador på oocyterna och reducera antalet primordialfolliklar. Alkylerande cytotatika är härvidlag de mest skadande och Busulfan före stamcellstransplantation ger permanent ovarieskada hos de flesta oavsett ålder. Andra alkylerare som cyklofosamid, ifosamid och procarbazin ger oftast övergående ovariesvikt.

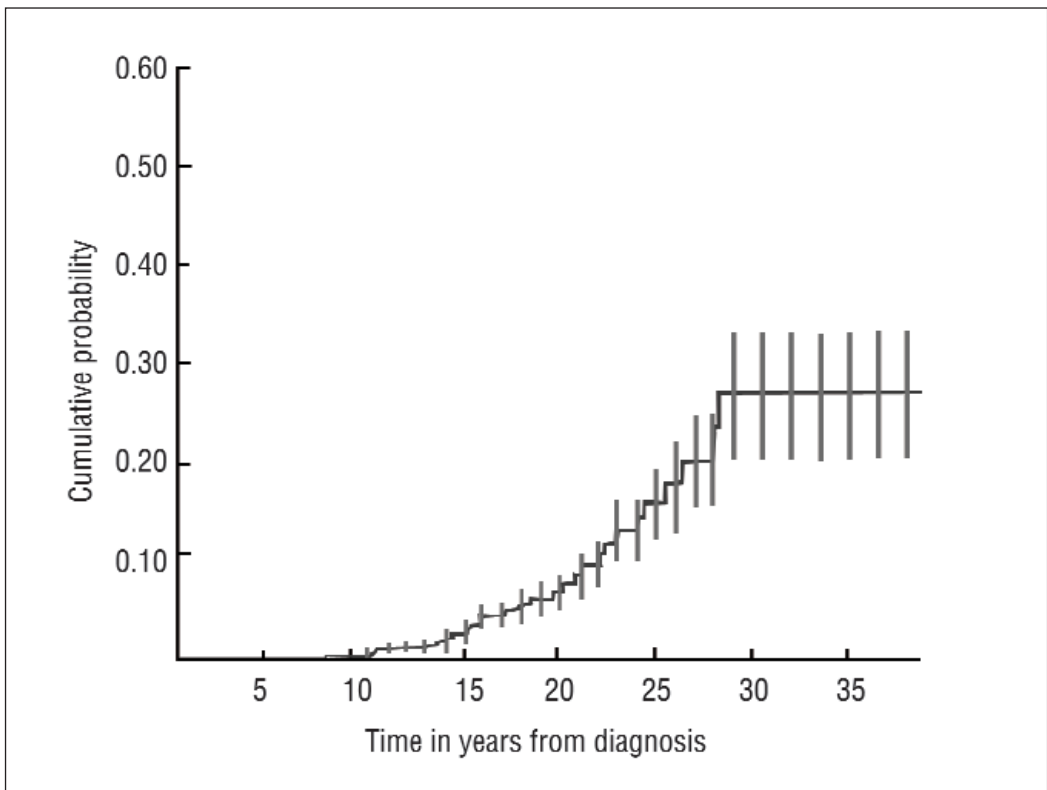
Även om man inte kan se någon tydlig påverkan på pubertetsutveckling och ägglossning/menstruationer får man räkna med att cancerbehandlingen medför minskade "ovariereserver", dvs reduktion i antalet kvarvarande primordialfolliklar som kan genomgå mognad och ovulation (5,6). Detta kan leda till en förkortad fertil peri-

od med tidigt uppträdande oligomenorré och tidig menopaus (Figur 4).

Buk- och bäckenbestrålning som inkluderar uterus ökar risken för endometrie- och myometri-skada med konsekvenser för förmåga till att härbärgera en normal graviditet. Cytostatikabehandling har inte visats skada uterus men kan påverka moderns hjärtfunktion och därmed leda till graviditetsrisker. Strålbehandling över bröstkörtelområdet som ges t.ex. vid Hodgkin's sjukdom, ger stor risk för bröstcancerutveckling (Figur 5).

Målsättning

1. att upptäcka ovariesvikt som kräver hormonell substitution.
2. att värdera ovariereserven med avseende på



Figur 5

Kumulativ sannolikhet för sekundär bröstcancerutveckling för en kohort av 1380 patienter med Hodgkin's sjukdom under barndomen. Vertikala linjer markerar SE. Från ref. 8.

fertilitet efter cancerbehandling och därmed risken för prematur menopaus och infertilitet.

3. att planera uppföljning för patienter som till synes restituerats efter akut ovariell svikt.
4. att ge rekommendationer rörande fertilitet/graviditet

Vad är normala pubertetsåldrar för flickor?

Genomsnittligt mognande flickor startar sin pubertetsutveckling alldeles före 11 års ålder med bröstutveckling som sker parallellt med en tillväxspurt. Enbart uppträdande av androgen-tecken i form av pubesbehåring utan samtidig bröstutveckling är inte orsakat av någon "gonad-pubertet". Menarche uppträder statistiskt cirka 24 månader efter pubertetsstarten; oftast föregånget av vaginala flytningar under ½ till ett års tid. För tidig pubertetsstart definieras som ålder yngre än 8 år och försenad pubertetsstart som ålder äldre än 13 år. En flicka som inte haft menarche vid fyll-da 15 år är också försenad. Eftersom åldern för pubertetsstart är starkt hereditärt styrt är det nödvändigt att bedöma pubertetsutvecklingen i relation till familjens pubertetsåldrar.

Hur utvärderas ovariell östrogenproduktion?

Bröstkörteltillväxt: Av alla grader är ett resultat av aktuell eller tidigare ovariell östrogenproduktion. Longitudinell uppföljning bör ske med palpation av bröstkörtlarna och notering av både bröstutvecklingsstadium (B1-5) samt av stimulationsgraden (ex. helt mjuk upp till mycket hård) av körtelvävnaden (Figur 6). Notera att efter bestrålning av thorax som inkluderar bröstkörtelanlagen kan dessa skadas så att förmågan att svara på östrogenstimulation minskar. Risken för framtida bröstcancer ökar betydligt efter bestrålning av bröstkörtel eller körtelanlag. Vid lipomasti, som är vanligt hos överviktiga flickor (och pojkar) kan det vara svårt att bedömma om det finns en genuin bröstkörtelstimulation. Ofta känner man istället en grop i vävnaden under areolan om ingen stimulerad körtelvävnad finns ("donut sign").

Tillväxtspurten: Under puberteten induceras av östrogener och startar samtidigt med starten av bröstutveckling dvs från början av stadium B2. Man ser då ofta en deviation uppåt på tillväxtkurvan samt inte sällan också en tydlig pubertal viktspurt.

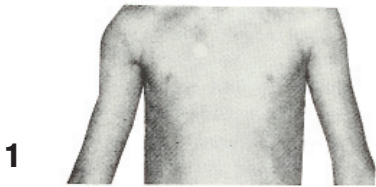
Östrogenstimulation av uterus och vaginallepitel: Vaginala flytningar uppträder normalt under puberteten. Det är tecken på mer långdragen och intensiv östrogenstimulation och en föregångare till menarche.

Isolerad hudpubertet utan östrogen tecken: Pubertetstecken i form av pubes- eller axillarbehåring utan samtidig stimulation av bröstkörtlarna indikerar androgenproduktion från binjurarna och att ovarierna inte startat sin pubertala aktivitet.

Hur utvärderas risk för fertilitetspåverkan?

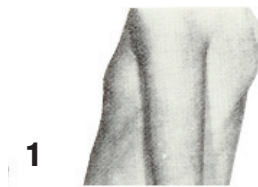
Regelbundna menstruationer talar för ägglossning och därmed fertilitet. För friska normala flickor kan det dock dröja flera år efter menarche innan ägglossningen och menstruationerna blir regelbundna. Menstruationer, eller egentligen "bortfallsblödningar", sker förstas också då flickan står på P-piller varvid den egna ovariefunktionen inte kan bedömas. Amenorré kan också bero på tidigare strålning över buken eller helkroppsstrålning så att endometriet skadats permanent med reducerad möjlighet att svara på hormonell stimulation. Vid en signifikant germinalcellskada föreligger alltid en klar förhöjning av basala FSH, upp till menopausala nivåer.

Övergående gonadskada är antagligen inte ovanligt med förhöjda gonadotropiner under de första åren efter cancerbehandlingen följt av en klinisk restitution med återkomst av menstruationer och normaliserade gonadotropiner. Antalet kvarvarande primordialfolliklar är dock reducerat med sannolikt hög risk för prematur menopaus. Om menstruationerna inte återkommit inom två år efter behandlingen ökar risken starkt för permanent ovarieskada.

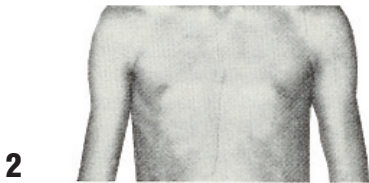


1

STADIUM 1 (B1) Infantila bröst. Endast bröstvårtan lätt framskjutande.



1

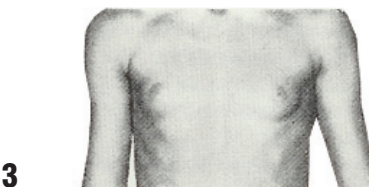


2

STADIUM 2 (B2) Knoppande bröst. Vårtgård och bröstvårta framskjutande som en kon. Därunder antydd körtelvävnad. Ökad diameter på vårtgården.

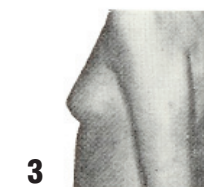


2

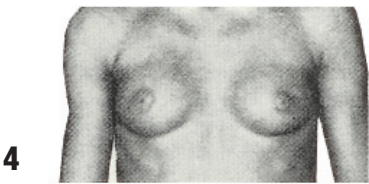


3

STADIUM 3 (B3) Ytterligare tillväxt med upphöjning av bröst och vårtgård i jämn kontur.



3

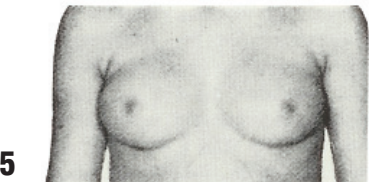


4

STADIUM 4 (B4) Vårtgård och bröstvårta avskiljar sig som en andra, separat upphöjning ovanför bröstkonturen.



4



5

STADIUM 5 (B5) Fullt utvecklade bröst. Vårtgården i nivå med huden, endast bröstvårtan framskjutande. (OBS! stadium 4 kan i vissa fall kvarstå i vuxen ålder.)



5

Figur 6

Pubertetsstadier enl. Tanner (B1-B5). Obs att stadium B1 betecknar den prepubertala situationen.

Vilka effekter på ovariefunktionen kan uppkomma efter stamcellstransplantation och TBI?

Stamcellstransplantation med busulfan eller TBI orsakar permanent ovarieskada hos de flesta flickor och är regel om behandlingen sker efter menarche. Oftast behövs således östrogensubstitution, hos prepubertala flickor för att inducera pubertetsutveckling och hos postpubertala flickor för att förebygga osteoporos och undvika menopausala symtom. Det är viktigt att östrogenbehandling; dvs pubertetsinduktion, av prepubertala flickor sker i samråd med barnendokrinolog. Bl.a. måste hänsyn till kvarvarande linjär tillväxtpotential tas.

Patienter som genomgått TBI har hög risk att utveckla andra hormonbrister; speciellt hypotyreos och tillväxthormonbrist, som i sig också kan påverka ovariefunktionen.

Återhämtning av skadad ovariefunktion har rapporterats hos enstaka transplanterade patienter och genomgångna graviditeter har även rapporterats efter TBI. Sexuellt aktiva flickor måste därför upplysas om preventivmedel.

TBI ökar risken för endometrie- och myometri-skada med konsekvenser för förmågan att härberga en normal graviditet. Detta påverkar även graviditet efter äggdonation.

Hur utvärderas risker om graviditet inträffar?

Patienter vars uterus hamnat i strålfältet, eller bara fått bukbestrålning utan uterus i det direkta strålfältet har ökad risk för spontan abort och att föda tillväxthämmade barn.

Mödrar som erhållit cancerbehandling under barndomen har inte ökat risk att föda barn med missbildningar eller med ökad risk att utveckla cancer under barndomen.

Kvinnor som fått cancerbehandling med antracykliner har ökad risk för myokardpåverkan under graviditet och i perinatalperioden. De bör därför följas kardiologiskt under dessa perioder.

Uppföljning av gonadfunktionen hos flickor - vad skall man göra?

1. Värdera pubertetsstadium med uppmärksamhet på östrogentecknen eftersom de är ett

kvitto på ovarieaktiviteten. Det är väsentligt att veta när bröstkörteltillväxten startade och om det finns flytningar samt när menarche uppträtt.

2. Värdera tillväxtmönster genom att plotta in längdmätningar prospektivt på tillväxtkurvan (gärna halvårsvisa mätningar om möjligt). Pubertetsutveckling följs av en tydligt ökad tillväxthastighet; hos normala flickor fr.o.m. början på stadium B2. Vid avvikande ålder (för tidig eller sen) för pubertetsutveckling bör skelettåldersbedömning (rtg vä hand) göras.

3. Basala LH och FSH skall följas prospektivt, förslagsvis årligen från 9 till 15 års ålder. Avsikten med årliga bestämningar är att ha möjlighet att upptäcka trender med långsamt stigande FSH även inom normalområdet. Värden över 10 IU/L bör betraktas som patologiska även om mittcykelvärden hos normala kvinnor ibland kan nå upp till 20 IU/L. LH nivåerna speglar ovulationssaktiviteten och ger inte samma möjlighet att bedöma en begynnade gonadskada. Bestämning av S-östradiol är av begränsat värde pga av normalt stora variationer med tiden. Viktigare är att notera klinisk östrogenpåverkan som ju utgör ett integrerat mått på tidigare östrogensekretion. Efter menarche skall proverna tas i tidig follikulär fas, dvs under dag 2-5 i menscykeln. Laparoskopisk uppföljning med biopsi av ovarier med avseende på follikelförekomst är för närvarande inte i klinisk rutin.

4. För att kunna utvärdera ovariefunktionen hos flickor som står på P-piller måste man göra tillräckligt långt uppehåll (1 - 2 månader) före provtagning.

5. Registrera längd och regelbundenhet av menstruationerna och fråga om menopausala symtom. Oregelbundna och förkortade menstruationsperioder kan vara första tecknen på analkande menopaus. Patienter som har haft övergående ovariesvikt bör följas särskilt noggrant pga risken för tidig menopaus.

6. Även om ingen omedelbar skada kan iakttas på pubertetsutveckling och ovariefunktion är det antagligen möjligt att all cancerbehandling medför minskade ovariereserver. Menstruerande flickor skall därför upplysas om att inte i onödan skjuta upp en eventuell graviditet eftersom fertilitetschanserna riskerar minska betydligt redan tidigt under de reproduktiva åldrarna.

Tabell 2

Ultraljudsbestämd utveckling av kvinnliga inre genitalia i relation till bröststadium (Tanner)¹⁾

Bröststadium	Uterusvolym Median (range)	Ovarievolum Median (range)	Menarke
B1	1.6 (0.7-7.9)	1.2 (0.5-5.1)	0/44
B2	2.8 (1.3-8.1)	2.2 (1.0-4.6)	0/13
B3	8.0 (2.0-18)	4.1 (1.9-8.6)	0/12
B4	37 (11-56)	6.2 (1.3-28)	26/28
B5	43 (12-82)	7.3 (1.9-23)	46/46
Vuxen (=19 år)	61 (37-130)	7.6 (2.9-37)	23/23

¹⁾ Från ref. 9.

7. För flickor som erhållit bukbestrålning kan det vara aktuellt att bedöma ultraljudsmässig uterusstorlek och endometrietjocklek (Tabell 2).

8. Kvinnor som tidigare behandlats med antracykliner bör vid graviditetsönskan få bedömning av hjärtfunktion. Under graviditet; speciellt under förlossningen samt de närmaste dagarna efter bör man uppmärksamma risken för hjärtsvikt. Dessa kvinnor bör därför erhålla adekvat prospektiv kardiologisk bedömning.

9. För flickor som planeras för spinal eller abdominell bestrålning bör man tänka på möjligheten av temporär kirurgisk transposition av ovarierna ut från det omedelbara strålfältet (ooforopexi).

10. För ovulerande, postpubertala, flickor som debuterat sexuellt finns möjlighet till inducerad ovulation med nedfrysning av mogna äggceller före start av cancerbehandlingen. Stimulationstiden för ovulation kan, med användande av GnRH-antagonister plus FSH, förkortas till två veckor. Biopsi med kryopreservering av det prepubertala ovariet för eventuell framtida fertilitetsanvändning är för närvarande ett experimentellt område.

Referenser

- Spoudeas H. The late consequences of curing childhood cancer. I: Brook CGD, Hindmarsh P, red Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford: Blackwell Science, 2001:267-87.
- Rey R. Regulation of spermatogenesis. I: Söder, O, red. The Developing Testis: Physiology and Pathophysiology. Basel: Karger, 2003:38-55.
- Zachmann M, Prader A, Kind HP, Hafliger H, Budliger H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. Helv Paediatr Acta 1974;29:61-72.
- Taranger J, Engstrom I, Lichtenstein H, Svennberg Redegren I. VI. Somatic pubertal development. Acta Paediatr Scand Suppl. 1976;258:121-35.
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342-6.
- Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. Hum Reprod 2003;18:2368-74.
- Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5307-14.
- Wallace H, Green D. Late effects of childhood cancer. London: Arnold - Hodder & Stoughton Educational, 2004.
- Holm K, Laursen EM, Brocks V, Muller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:175-81.