

Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group

Verkort: Fertiliteitspreservatie bij meisjes met kanker

Richtlijn

Werkgroep:

Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, Quinn GP, van Dulmen-den Broeder E, Byrne J, Haupt R, Wallace WH, van den Heuvel-Eibrink MM, Anazodo A, Anderson RA, Barnbrock A, Beck JD, Bos AME, Demeestere I, Denzer C, Di Iorgi N, Hoefgen HR, Kebudi R, Lambalk C, Langer T, Meacham LR, Rodriguez-Wallberg K, Stern C, Stutz-Grunder E, van Dorp W, Veening M, Veldkamp S, van der Meulen E, Constine LS, Kenney LB, van de Wetering MD, Kremer LCM, Levine J, Tissing WJE; PanCareLIFE Consortium.

Financiering

Er is een Service Level Agreement van het Prinses Máxima Centrum met vrouw kind divisie UMC Utrecht voor het uitvoeren en bewaren van materiaal voor fertiliteitspreservatie. Dit is een door de Raad van Bestuur Máxima goedgekeurde financiële overeenkomst, en wordt ieder jaar herzien op juistheid van de overeenkomst.

Datum huidige versie: 31-12-2023

Geplande revisie datum: 31-12-2027

Samenvatting voor zorgverleners en zorggebruikers

Meisjes met kanker lopen een verhoogd risico op onvruchtbaarheid door bepaalde vormen van behandeling die een nadelige invloed op de functie van voortplantingsorganen kunnen hebben. Toekomstige vruchtbaarheid is een primaire zorg van patiënten en hun gezinnen. Variaties in de klinische praktijk vormen belemmeringen voor de tijdige implementatie van interventies voor het behouden blijven van de vruchtbaarheid later. Vanuit het PanCareLIFE Consortium, in samenwerking met de International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group, is een internationale richtlijn gemaakt over fertiliteits preservatie bij vrouwelijke patiënten met kanker. Hierbij is literatuur kritisch beoordeeld (tot 2020) die betrekking heeft op het behoud van vruchtbaarheid bij vrouwelijke patiënten met kanker (kinderen, adolescenten en jongvolwassenen jonger dan 26 jaar. De beoordelings-, ontwikkelings- en evaluatiemethodologie (GRADE methode) werd gebruikt om de beschikbare aanbevelingen te beoordelen en hiermee bewijs en aanbevelingen te vormen (recommendations). Deze internationale richtlijn is omgezet in een Nederlandse SKION richtlijn met als doel een uniforme werkwijze m.b.t. indicaties voor voorlichting over, en mogelijkheden van fertiliteitspreservatie in Nederland.

Inhoud

1. Inleiding.....	4
2. Methode.....	5
3. Resultaten	6
4. Overwegingen.....	7
5. Aanbevelingen.....	12
6. Implementatie, monitoring & evaluatie	14
Referenties	16

1. Inleiding

Vooruitgang in de behandeling van kinderen, adolescenten en kanker bij jongvolwassenen (CAYA) (d.w.z. gediagnosticeerd op een leeftijd van ≤ 25 jaar) hebben nu 5-jaarsoverlevingspercentages van $> 80\%$ in Europa en in de VS (1). Daarom moet er aandacht zijn voor het verminderen van de late effecten van de behandeling en het optimaliseren van de toekomstige levenskwaliteit voor de groeiende populatie van overlevenden van CAYA-kanker. Een verminderde fertiliteit is een van deze late effecten. Vrouwen die als kind behandeld zijn met gonadotoxische chemotherapie of radiotherapie met volumes die schadelijk zijn voor de ovaria of voor de hypothalamus-hypofyse-as, of als er een buikoperatie heeft plaatsgevonden met effect op de gonaden hebben hiervoor een verhoogd risico (2,3). Nieuw gediagnosticeerde vrouwelijke patiënten met CAYA kanker, overlevenden van CAYA-kanker en hun ouders hechten grote waarde aan biologische kinderen en vruchtbaarheid is een substantiële zorg op latere leeftijd (4,5). Patiënten met CAYA-kanker en hun zorgverleners hebben nauwkeurige, op feiten gebaseerde informatie nodig. Een goed hulpmiddel hiervoor is het ontwikkelen van klinische praktijk richtlijnen (CPG's) die een gepersonaliseerde beoordeling geven over het risico op verminderde fertiliteit. Op basis daarvan kan de juiste informatie worden gegeven zodat er tot een weloverwogen besluit gekomen kan worden. Om wereldwijde consensus over dit onderwerp te vergemakkelijken, is een systematische review van de literatuur uitgevoerd en zijn aanbevelingen opgesteld omtrent de mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie bij vrouwelijke patiënten gediagnostiseerd met CAYA-kanker.

Deze aanbevelingen (6,7) zijn voorgesteld door het, door de EU gefinancierde, onderzoeksproject PanCareLIFE in samenwerking met International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG).

2. Methode

Een multidisciplinair panel van 36 internationale specialisten in de kinderoncologie hematologie, radiotherapie endocrinologie (inclusief pediatrische endocrinologie), reproductieve geneeskunde, gynaecologie, psychologie, epidemiologie en richtlijnmethodiek kwamen bijeen in online meetings.

Samen werden de inhoud en definities bepaald, waarna door de experts klinische vragen werden geformuleerd gericht op:

1. Wie moet er geïnformeerd worden over mogelijk risico op infertiliteit;
2. Wie moet er gecounseld worden voor mogelijkheden betreffende fertiliteitspreservatie;
3. Welke fertiliteitspreservatie methoden zijn er voor het pre-puberale kind, adolescent en jongvolwassene.

Een uitgebreide zoekstrategie werd verricht tot februari 2020. Selectie van studies werd verricht door 3 reviewers en daarna gecheckt door 23 panel leden. Het betrof alleen Engelstalige studies waarbij meisjes met kanker <25 jaar werden geïnccludeerd. >50% van de deelnemers moest tenminste 2 jaar follow-up hebben. Studies met >20 deelnemers werden geïnccludeerd. Uitkomsten waarnaar gezocht werd; het krijgen van een levend geboren kind, zwangerschapscomplicaties (dodgeboorte, prematuur geboortes, laag geboorte gewicht), prematuur ovarieel falen en complicaties van methodes voor fertiliteitspreservatie.

Kwaliteit van de evidence werd beoordeeld met hulp van GRADE methode. Vervolgens werden de GRADE Evidence to Decision-kaders gebruikt om aanbevelingen te formuleren op een systematische en transparante manier. Hierbij werd voor elke methode van vruchtbaarheidsbehoud de balans tussen mogelijke voordelen en nadelen getoetst. De sterkte van de aanbevelingen was ingedeeld volgens gepubliceerde evidence-based methoden. Uiteindelijke aanbevelingen waren gebaseerd op wetenschappelijke kennis gecombineerd met andere overwegingen, inclusief klinisch oordeel, kosten en ethische aspecten.

Alle deskundigen en patiëntvertegenwoordiger stemden in met de geformuleerde aanbevelingen. Formulering van enkele aanbevelingen werd verfijnd, maar de hoofdboodschap is niet veranderd. Elke onenigheid werd opgelost door discussie met de panel leden tot overeenstemming werd gevonden.

Na externe toetsing (3 onafhankelijke experts en 3 survivors) heeft het totale richtlijnpanel de aanbevelingen en het manuscript nogmaals kritisch beoordeeld. Het gehele proces heeft 4 jaar in beslag genomen. Alle details zijn terug te vinden in de gepubliceerde richtlijnen en supplementary appendices, inclusief alle panelleden (6,7).

3. Resultaten

Voor de samenvatting van de literatuur verwijzen we naar de gepubliceerde richtlijn (6,7), waar in de resultaten een uitgebreide beschouwing wordt gegeven van de klinische vragen en de gevonden evidence. Aanbevelingen zijn gebaseerd op de evidence volgens GRADE geclassificeerd naar strong recommendation – moderate recommendation en not recommended. Dit is in de figuur weergegeven onder aanbevelingen.

Voor de kennis lacunes verwijs ik naar de gepubliceerde richtlijn (6), pagina e53.

Kennis lacunes samengevat:

1. Naast het bekende hoog risico voor infertiliteit voor vrouwen (alkyleerders > 6-8 gr /m2 Radiotherapie op de ovariae >7,5Gy en chirurgie van de ovariae of een stamceltransplantatie) zijn er vele chemotherapeutica, en nieuwere middelen waarvan het risico voor vruchtbaarheid nog niet bekend of niet onderzocht is. Dit geldt ook voor craniële radiotherapie en neurochirurgische operaties voor tumoren in de hypothalamus / hypofyse regio.
2. Wat is de kans op een zwangerschap, en complicaties van, oocyte of embryo cryopreservatie, cryopreservatie ovarium weefsel, oophoropexie en hormonale suppressie? Maar ook wat is de kans op prematuur ovarium falen na cryopreservatie ovariumweefsel, oophoropexie, hormonale suppressie, immunomodulatoren en de orale anticonceptie pil?

Aspecten betreffende ethiek en goede communicatie omtrent fertiliteitspreservatie

Er werd een aparte klinische praktijk richtlijn gemaakt die aanbevelingen geeft voor communicatiemethoden voor behoud van vruchtbaarheid voor patiënten bij wie de diagnose kanker werd gesteld <25 jaar (7). Daarnaast werden er overwegingen meegenomen betreffende ethische implicaties die aan deze procedures zijn verbonden. Zowel ethische als communicatieve aspecten worden in deze richtlijn weergegeven.

4. Overwegingen

Tabel 1. Conclusies betreffende de totale evidence voor fertiliteitspreservatie van meisjes gediagnosticeerd met kanker voor de leeftijd van 25 jaar (deze tabel en referenties zijn terug te vinden in de supplementaire appendix van Mulder et al 2021, www.ighg.org).

Who should be informed about potential risk of infertility?	
Satisfaction with information reported by patients diagnosed before age 25 years and their parents	Quality of evidence
Most patients (pre- and postpubertal) are not satisfied with the content of fertility-related discussions with their (paediatric) oncology health healthcare providers, especially about information received on fertility risks, options to preserve fertility and alternative family planning	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{1,2}
Desire for information reported by cancer patients diagnosed before age 25 years and their parents	Quality of evidence
Post-pubertal patients strongly desire information about the effects of cancer treatment on fertility (median score 9) and options for fertility preservation (median score 10) (scale 1-10, includes male and female)	⊕⊕⊕⊖ LOW ³
Desire for information reported by healthcare providers of cancer patients diagnosed before 25 years	Quality of evidence
Some patients and their parents desire information about fertility preservation but paediatric oncologists report difficulties initiating discussions on this topic	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ⁴
Who should be counselled about fertility preservation?	
Risk of premature ovarian insufficiency in female cancer survivors diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
Increased risk after <i>alkylating agents</i> vs. no alkylating agents	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,6-14}
Increased risk after <i>increasing doses of alkylating agents</i>	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,6,7,9,11-14}
Increased risk after <i>cyclophosphamide</i> vs. no cyclophosphamide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{5,6-9,13}
Increased risk after <i>increasing doses of cyclophosphamide</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{6,7,9,13}
Increased risk after <i>procarbazine</i> vs. no procarbazine	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,9,11,13}
Increased risk after <i>increasing doses of procarbazine</i>	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{9,11,13}
Increased risk after <i>busulfan</i> vs. no busulfan	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{8,10}
Unknown risk after <i>busulfan</i> dose	No studies
Increased risk after <i>melphalan</i> vs. no melphalan	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ⁹
Unknown risk after <i>melphalan</i> dose	No studies
Unknown risk after chlorambucil, mechlorethamine, ifosfamide, thiotepa, carmustine (BCNU), lomustine (CCNU)	No studies
Unknown risk after <i>multiple alkylating agents and other chemotherapeutic agents</i> vs. single alkylating agents	No studies
Unknown risk after <i>antimetabolites</i>	No studies
Unknown risk after <i>platinum compounds</i>	No studies
Increased risk after <i>radiotherapy to volumes exposing the ovaries</i> vs. no radiotherapy	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,7-16}
Increased risk after <i>increasing doses of radiotherapy to volumes exposing the ovaries</i>	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,9,12-14}
Increased risk after <i>radiotherapy to volumes exposing the ovaries and alkylating agents</i> vs. either treatment in the same dose alone	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{5,11,12}
Unknown risk in patients with 1 vs. 2 ovaries in the radiotherapy field	No studies
Increased risk after <i>HSCT</i> vs. no HSCT independent of alkylating agents and/or radiotherapy to volumes exposing the ovaries	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ¹³
Unknown risk after <i>autologous</i> vs. <i>allogeneic</i> HSCT	No studies

Unknown risk after <i>reduced conditioning vs. myeloablative conditioning</i> in HSCT survivors	No studies
Increased risk after <i>unilateral oophorectomy vs. no unilateral oophorectomy</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{9,13}
No significant effect of <i>oophoropexy vs. no oophoropexy</i>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ¹²
Increased risk after <i>older age at cancer treatment vs. younger age</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{5,7-10,12,13,15,16}
Unknown risk after <i>anthracyclines, high-dose etoposide, novel agents (monoclonal antibodies, tyrosine kinases inhibitors)</i>	No studies
Unknown risk in patients with a <i>genetic predisposition</i>	No studies
Risk of hypogonadotropic hypogonadism in female cancer survivors diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
Increased risk after <i>cranial radiotherapy vs. no radiotherapy</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁷
Increased risk with <i>increasing doses of cranial radiotherapy</i>	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹⁸
Likelihood of pregnancy/live birth in female cancer survivors diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
Decreased likelihood after <i>cyclophosphamide vs. no cyclophosphamide</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁹⁻²¹
Decreased likelihood after <i>increasing doses of cyclophosphamide</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁹⁻²¹
No significant effect of <i>ifosfamide vs. no ifosfamide</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁹
No significant effect of <i>ifosfamide dose</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁹
Decreased likelihood after <i>busulfan vs. no busulfan</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁹
Decreased likelihood after <i>increasing doses of busulfan</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁹
Decreased likelihood after <i>lomustine vs. no lomustine</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{19,20}
Decreased likelihood after <i>increasing doses of lomustine</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{19,20}
No significant effect of <i>procarbazine vs. no procarbazine</i>	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹⁹⁻²¹
No significant effect of <i>procarbazine dose</i>	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹⁹⁻²¹
No significant effect of <i>mechlorethamine vs. no mechlorethamine</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ²⁰
Decreased likelihood after <i>radiotherapy to volumes exposing the ovaries vs. no radiotherapy</i>	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ²⁰⁻²²
Decreased likelihood after <i>increasing doses of radiotherapy to volumes exposing the ovaries</i>	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ²⁰⁻²²
Decreased likelihood after <i>radiotherapy to the hypothalamic-pituitary axis vs. no radiotherapy</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{20,22}
No significant effect of <i>oophoropexy vs. no oophoropexy</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ²⁰
What methods for reproductive preservation are appropriate to offer in counselling?	
Live births after fertility preservation methods and timing in female cancer patients diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
No studies investigating live births after <i>oocyte cryopreservation</i>	No studies
No studies investigating live births after <i>embryo cryopreservation</i>	No studies
No studies investigating live births after <i>in vitro maturation</i>	No studies
Live births reported after <i>transplantation of cryopreserved ovarian tissue collected before cancer treatment (±45% success rate)</i>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ²³⁻²⁹
At least 42 live births after <i>oophoropexy</i> before cancer treatment	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{14,30}
No significant difference between probability of a first pregnancy or live birth before age 40 between <i>oophoropexy group vs. non-oophoropexy group</i>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ¹⁴
Live births in patients treated with and without <i>GnRH analogues</i> during cancer treatment (7 out of 7 pregnant patients with GnRH delivered 11 live births, 3 out of 3 pregnant patients without GnRH delivered 5 live births)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{31,32}
Live births after fertility preservation methods in female cancer patients (evidence cited in high-quality existing evidence-based guidelines)	Guideline

Likelihood of a pregnancy and live birth after IVF or ICSI using <i>vitrified oocytes</i> is not different from IVF or ICSI using fresh oocytes	IKNL, ³³ NCCN, ³⁴ ASCO ^{35,36}
Live births reported after <i>transplantation of cryopreserved ovarian tissue</i>	IKNL, ³³ ASCO ^{35,36} COSA, ³⁷ COG, ³⁸ ESMO ³⁹
Pregnancies in females who underwent <i>oophoropexy</i> as young adolescents prior to Hodgkin lymphoma treatment	COG ³⁸
Restoration of ovarian function in female cancer patients diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
Restoration of ovarian function after transplantation of cryopreserved ovarian tissue	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{29,40}
Risk of premature ovarian insufficiency in female cancer patients diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
No significant effect of <i>oophoropexy</i> on the risk of premature ovarian insufficiency	⊕⊕⊕⊕ LOW ¹⁸
Fewer patients had amenorrhea after <i>GnRH analogues</i> during cancer treatment compared to patients without GnRH analogues during cancer treatment	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ³¹
Majority of females had regular menstrual cycles 1 to 17 years after end of alkylating agent chemotherapy and GnRH analogues	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{31,32}
No studies investigated effect after <i>immunomodulators AS101, S1P</i>	No studies
More patients had amenorrhea after <i>oral contraceptive pill</i> during chemotherapy compared to patients without oral contraceptive pill during chemotherapy	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ⁴¹
Risk of premature ovarian insufficiency in female cancer patients (evidence cited in high-quality existing evidence-based guidelines)	Guideline
Endocrine function is restored after <i>re-implantation of ovarian tissue</i>	COG ³⁸
Ovarian function protected in adolescents who underwent oophoropexy prior to craniospinal radiation	NCCN, ³⁴ COG ³⁸
Conflicting evidence about the efficacy of <i>GnRH analogues</i>	IKNL, ³³ NCCN, ³⁴ ASCO ^{35,36} COSA, ³⁷ COG, ³⁸ ESMO, ³⁹ SIGN ⁴²
Inconclusive evidence about the efficacy of <i>oral contraceptives</i>	IKNL, ³³ NCCN ³⁴
Complications after fertility preservation methods in female cancer patients diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
Three female patients with intraoperative bleeding after <i>ovarian tissue cryopreservation</i>	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{23,24,26,27,43-47}
In 12 females with leukaemia or non-Hodgkin lymphoma the <i>cryopreserved ovarian tissues</i> had tumour cell contamination	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{24,28,29,48}
No evidence of tumour contamination in <i>cryopreserved ovarian tissue</i> in females with non-metastasized solid tumours	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{23-25,29,43,44,49}
No evidence of tumour contamination in <i>cryopreserved ovarian tissue</i> in females with Hodgkin lymphoma	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ⁵⁰
No studies investigating patient-related complications after <i>oocyte or embryo cryopreservation, oophoropexy or hormone suppression</i>	No studies
No long-term complications reported after <i>GnRH analogues</i> during cancer treatment	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ³²
No studies investigating complications among offspring after <i>reproductive (preservation) methods</i>	No studies
No studies investigating perinatal complications after <i>reproductive (preservation) methods</i> in patients treated with radiotherapy with volumes	No studies

exposing the ovaries and/or uterus with or without oestrogen supplementation	
Complications after fertility preservation methods in female cancer patients (evidence cited in high-quality existing evidence-based guidelines)	Guideline
No increased risk of <i>harms</i> among women with cancer undergoing <i>ovarian tissue, oocyte or embryo cryopreservation, or oophoropexy</i> as compared to the risk of harms among other women undergoing comparable procedures	IKNL ³³
Increased risks for a medically unwell patient undergoing IVF related to the anaesthetic and the oocyte collection procedure, such as haemorrhage, thrombosis and infection	COSA ³⁷
No increased risk of <i>congenital abnormalities among offspring</i> of women who underwent ICSI with <i>vitrified oocytes</i> as compared to offspring of women who underwent ICSI with oocytes after slow freezing, or ICSI or IVF with fresh oocytes	IKNL ³³
The evidence from children resulting from the replacement of the frozen embryos or fertilized frozen oocytes is reassuring	COSA ³⁷
No studies reporting cancer recurrence in humans; In one study 8 out of 26 <i>ovarian tissue samples</i> had leukaemia cells; In another study ovarian tissue from 24 Hodgkin lymphoma patients had no cancer cells	COG ³⁸
No pregnancy-related complications and congenital abnormalities among offspring of women who underwent <i>transplantation of cryopreserved ovarian tissue</i>	IKNL ³⁹
Any <i>laparoscopic technique</i> is associated with a small risk of complications, such as infection, bleeding and perforation of bowel, bladder or blood vessel	COSA ³⁷
No increased risk of congenital abnormalities among offspring of women who underwent <i>oophoropexy</i> and preserved their ovarian function	IKNL ³³
Adverse events associated with <i>GnRHa</i> are generally reversible and limited and include hot flashes, headaches, sweating, and vaginal dryness and when used for prolonged periods (>6 months) without add-back oestrogen treatment, there is a risk of bone depletion	ASCO ^{35,36} IKNL ³³ COSA ³⁷
Oocyte donation and surrogacy in female cancer survivors diagnosed before age 25 years	Quality of evidence
Live births after oocyte donation	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ⁵¹
Pregnancy-related complications (premature delivery, placental haemorrhage with still born child, pre-eclampsia) after oocyte donation	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{51,52}
Unknown pregnancy-related outcomes after surrogacy (using own eggs in gestational surrogate)	No studies

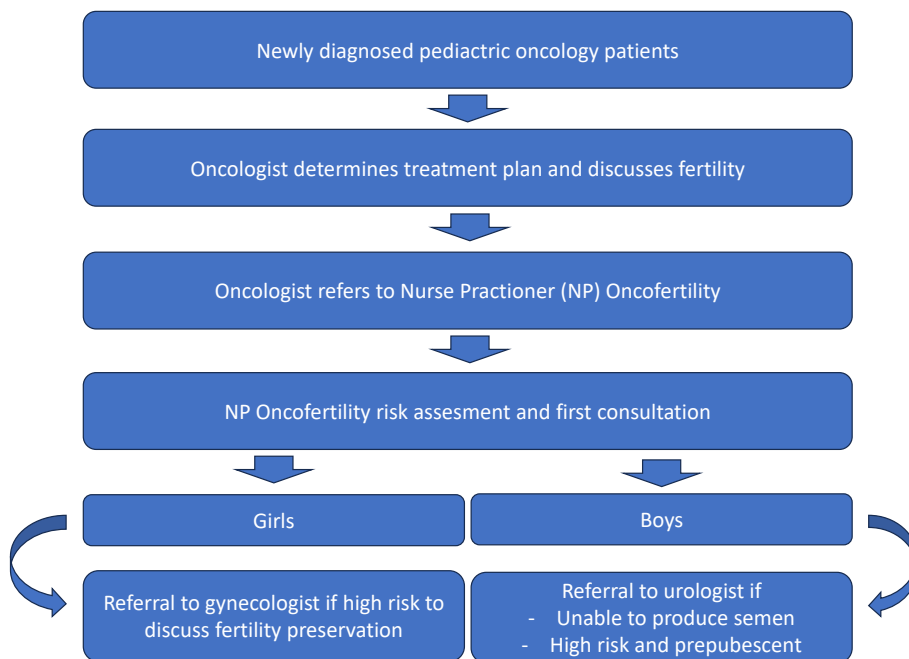
Aanvullende overwegingen zijn uitgebreid te vinden in de gepubliceerde richtlijnen (6,7).

In 2018 is een onco-fertilitetsprogramma begonnen na de opening van het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, het nationale ziekenhuis voor kinderoncologische patiënten (jaarlijks 600 patiënten) in Nederland. Het onco-fertilitetsprogramma is een samenwerkingsverband tussen het Prinses Máxima Centrum en het UMCU. Er wordt intensief samengewerkt door het kinderoncologisch team met de gynaecologen, chirurgen en klinisch embryologen. Spin in het web is een Verpleegkundig Specialist (VS) verantwoordelijk voor de coördinatie samenwerking en counseling van de patiënten betreffende mogelijkheden voor vruchtbaarheidsbehoud. Om deze zorg mogelijk te maken is een financieel dienstverleningsovereenkomst getekend (de eerder genoemde service level agreement bij financiering). Alle nieuwe patiënten worden geïdentificeerd door het team kinderoncologie en de VS onco-fertilitet. Hierbij wordt het risico op verminderde fertilitet gebaseerd op deze SKION richtlijn.

Alle patiënten worden door hun oncoloog geïnformeerd over hun vruchtbaarheidsrisico. De VS berekent het risico (hoog versus laag) op basis van het behandelplan. Zowel patiënten met laag risico als hoog risico voor onvruchtbaarheid kunnen een consult krijgen bij de VS. Voor de meisjes is er een triage op vruchtbaarheidsrisico, met counseling en een voorstel voor fertilitetspreservatie, en indien nodig een verwijzing naar een gynaecoloog.

Voor alle patiënten is er een algemene consensus dat een vruchtbaarheid-sparende procedure de oncologische behandeling niet mag verstoren. Dat wil zeggen als de oncologische behandeling eerder moet starten dan dat de vruchtbaarheid-sparende procedure kan plaats vinden dan gaat de oncologische behandeling voor. Dit wordt door alle leden van het onco-fertility team gerespecteerd.

Maandelijks bespreken de leden van de onco-fertilitetswerkgroep complexe casuïstiek en onderzoek in het veld.



Figuur 1. Triageplan voor fertilitetspreservatie

5. Aanbevelingen

Figuur 2 uit de richtlijn Mulder et al (6).

Female patients with CAYA cancer									
Strong recommendation to inform all patients with CAYA cancer and their parents, caregivers, and partners about the expected risk of infertility									
Counselling and methods for preservation of female reproductive fertility	At potential risk for infertility						Not at risk for infertility		
	High-dose alkylating agents*, ovarian radiotherapy, or HSCT		Low-dose alkylating agents† or cranial radiotherapy		Unilateral oophorectomy		Other treatment groups		
	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	Postpubertal	Prepubertal	
	Counselling about options for fertility preservation and alternative family planning						Moderate recommendation only if requested		
	Strong recommendation		Strong recommendation		Strong recommendation		Moderate recommendation only if requested		
Counselling and methods for preservation of female reproductive fertility	Oocyte or embryo cryopreservation		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		Moderate recommendation only for patients at high risk of cancer recurrence		
	Strong recommendation only if cancer prognosis is not compromised by delay								
	Harvesting of ovarian tissue for cryopreservation		Not recommended		No recommendation can be formulated (ie, insufficient evidence)		Not recommended		
	Moderate recommendation								
	Oophoropexy (before radiotherapy to ovaries)		Moderate recommendation						
Counselling and methods for preservation of female reproductive fertility	Hormone suppression during chemotherapy with alkylating agent		No recommendation can be formulated for clinical care (ie, insufficient evidence), recommended only in research settings		No recommendation can be formulated for clinical care (ie, insufficient evidence), recommended only in research settings				

Figure 2: Recommendations for preservation of reproductive fertility for female patients with CAYA cancer

Colours represent the strength of recommendation for each method on the basis of the evidence (where green indicates strong recommendation, yellow indicates moderate recommendation, and red indicates that a method is not recommended), corresponding to colours used in previous International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group publications. For further details on recommendations see appendix pp 40–41. CAYA=childhood, adolescent, and young adult. HSCT=haematopoietic stem-cell transplantation. *Cyclophosphamide-equivalent dose ≥ 6000 –8000 mg/m². †Cyclophosphamide-equivalent dose <6000–8000 mg/m².

Samengevat:

Hoog Risico (HR) voor infertiliteit wordt als volgt gedefinieerd:

Cyclofosfamide (of CED) > 6000-8000 mg/ m²
Radiotherapie ovariae
HSCT voor oncologische aandoening. Benigne HSCT afh. van conditionering
Unilaterale oophorectomy

Mogelijk risico voor infertiliteit wordt gedefinieerd als:

Lage doses alkylleerders <6000-8000 mg/m²
Craniële radiotherapie

Laag risico voor infertiliteit wordt gedefinieerd als:

Alle oncologische behandelingen niet behorende bij bovenstaande groepen

Aanbeveling 1: Informeer alle meisjes die een oncologische behandeling ondergaan over het risico voor hun vruchtbaarheid later en informeer op basis van het voorgestelde behandelprotocol hoe groot de kans wordt ingeschat op infertiliteit (een sterke aanbeveling).

Aanbeveling 2: In patiënten met een risico op infertiliteit dient er gecounseld te worden m.b.t. fertiliteitspreservatie en alternatieve family planning (sterke aanbeveling). Voor patiënten zonderrisico op infertiliteit kan overwogen worden deze counseling aan te bieden (zwakke aanbeveling).

Aanbeveling 3: Voor post puberale patiënten met een hoge dosis alkyliserende chemotherapie, ovariële radiotherapie of stamceltransplantatie dient oocyt of embryo cryo preservatie te worden aangeboden, mits dit de hiermee samengaande vertraging in de behandeling de prognose niet verslechtert (sterke aanbeveling). Voor post puberale patiënten met een lage dosis alkyliserende chemotherapie of craniële radiotherapie, of meisjes zonder risico op infertiliteit kan dit worden aangeboden als er een hoog risico op recidief is (zwakke aanbeveling).

Aanbeveling 4: Voor patiënten met een hoge dosis alkyliserende chemotherapie, ovariële radiotherapie of stamceltransplantatie kan het "oogsten" en cryopreserveren van ovarium weefsel overwogen worden (zwakke aanbeveling). voor patiënten met een lage dosis alkyliserende chemotherapie of craniële radiotherapie of voor patiënten zonder risico op infertiliteit wordt dit niet aanbevolen (sterke aanbeveling), voor patiënten met een eenzijdige oophorectomie is geen aanbeveling mogelijk bij gebrek aan evidence.

Aanbeveling 5: Voor patiënten die ovariële radiotherapie krijgen kan een eenzijdige oophorectomie worden overwogen (zwakke aanbeveling).

Aanbeveling 6: Er is geen aanbeveling mogelijk voor het gebruik van hormonale suppressie therapie tijdens het gebruik van alkyliserende chemotherapie bij post puberale meisjes.

6. Implementatie, monitoring & evaluatie

Implementatie plan

Vanaf de start van het Prinses Máxima Centrum is de fertiliteitswerkgroep met focus op mogelijkheden voor behoud van vruchtbaarheid opgericht.

Dit plan is ingebed in de structuur van het Prinses Máxima Centrum:

- Binnen het Prinses Máxima Centrum is een hoofd fertiliteit aangesteld.
- Binnen iedere zuil/afdeling een verantwoordelijke zodat zorg gewaarborgd wordt.
- Bij de start in 2019 is een VS onco-fertiliteit aangesteld om de coördinatie, zorg en counseling te verzorgen.
- Eén keer per maand is er een bijeenkomst van de fertiliteitswerkgroep met alle betrokkenen om zowel zorg als research te delen.
- Er worden multiple klinische lessen gegeven voor zowel verpleegkundigen, pedagogisch medewerkers, artsen, doktersassistenten. Binnen de opleiding kinderoncologie verpleegkundige is fertiliteitszorg een vast onderdeel.
- Ook shared care (de geaffilieerde ziekenhuizen die deel van de oncologische zorg geven in Nederland) is middels klinische lessen op de hoogte gebracht van deze zorg.
- Meerdere congres presentaties op internationale kinderoncologie, supportive care en fertiliteitscongressen (SIOP MASCC ESHRE, ISLCCC etc.) om het fertiliteitsprogramma uit het Prinses Máxima Centrum te delen met deelnemers van de congressen.

Informatie

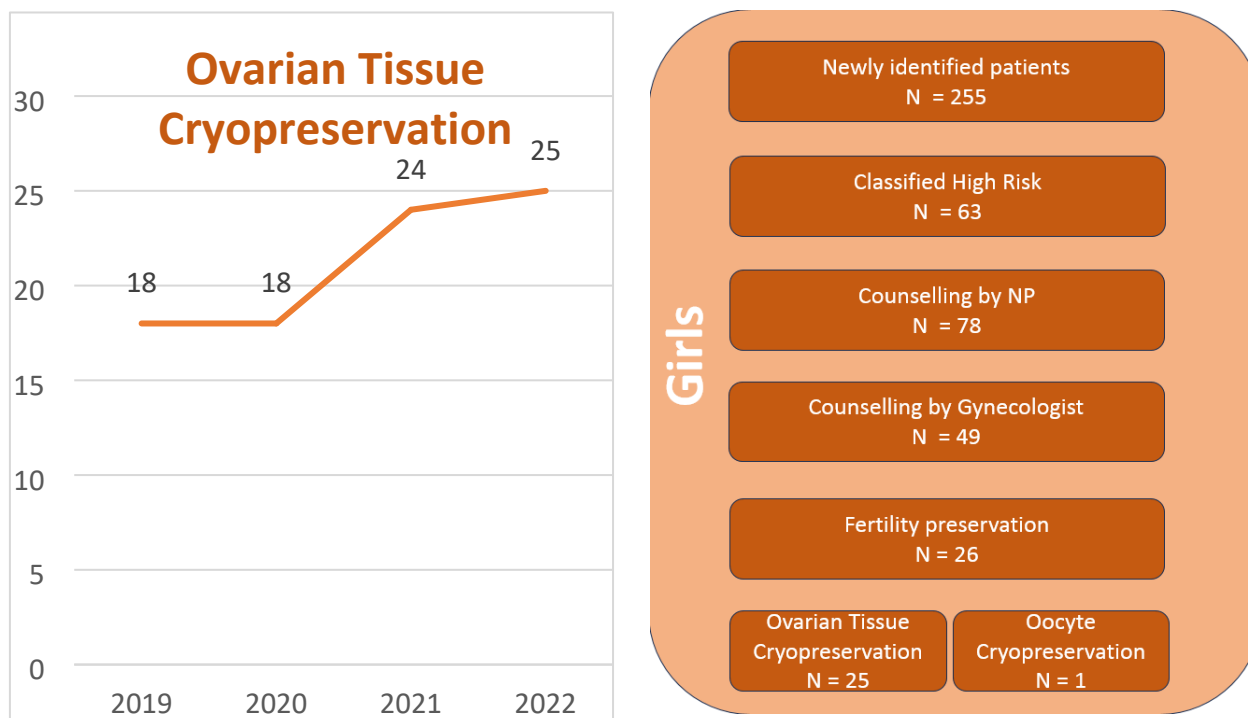
- Zie iMáxima document <https://prinsesmaxima.iprova.nl/>:
 - [Fertiliteitspreservatie](#)
 - [Fertiliteit: medische procedure bij jongens en meisjes](#)
 - [Fertiliteit: verpleegkundige procedure bij jongens en meisjes](#)
- Website van het Prinses Máxima Centrum: [Prinses Máxima Centrum - Zorg](https://prinsesmaximacentrum.nl) (prinsesmaximacentrum.nl)

Uitdaging in deze zorg

- Het informeren van iedere patiënt.
- Het counsellen van de kinderen welke een verhoogd risico hebben op infertiliteit.
- Het op het juiste tijdstip aanbieden van deze mogelijke fertiliteitspreservatie voordat de oncologische behandeling start.
- En het coördineren van deze zorg zodat het in de patient journey past.

Evaluatie van zorg

Momenteel: VS verzamelt data in een Excel bestand en genereert hieruit de data (als voorbeeld zie figuur 3). Er wordt genoteerd naam patiënt, geboortedatum, datum diagnose en risico voor infertiliteit op basis van de te verwachten oncologische behandeling. Daarna aangeboden preservatie techniek en of dit binnen de termijn waarop het kan lukt (dus voor start van de oncologische behandeling), of dat patiënt/ ouders of hoofdbehandelaar daarvan afgezien hebben. Het noteren in Excel is niet gewenst, daarom zal een indicatoren set worden ontwikkeld en uitgerold i.s.m. SKION.



Figuur 3. Data gegenereerd van 2022

Criteria om te toetsen

1. Hoofdbehandelaar of VS informeert het kind en ouders over de vruchtbaarheid (laag of hoog risico) en biedt ouders en kind aan een eventueel verdere counseling te krijgen van de VS onco-fertiliteit.
2. Identificatie van kinderen at risk voor infertiliteit, leeftijd diagnose, CED waarde, stamceltransplantatie, radiotherapie op de ovariae of cranieel, en chirurgie van de ovariae.
3. Tijd van diagnose tot fertiliteitspreservatie (aantal dagen, weken).
4. Vorm van fertiliteitspreservatie cryopreservatie van ovarium weefsel / oocyte of embryo (zal niet tot zelden voorkomen in het Máxima) of oophoropexy.
5. Redenen om geen cryopreservatie te doen.
6. Hoeveel van deze HR kinderen overlijden in eerste jaar behandeling. 2^e 3^e 4^e 5^e jaar.

Iedere 5 jaar zal de richtlijn worden herzien o.b.v. de literatuur die in de laatste 5 jaar gepubliceerd is. Deze update zal gedaan worden vanuit de groep Mulder et al, waar deze praktijk richtlijn op gebaseerd is.

Referenties

1. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004;13:689–99.
2. Antal Z, Sklar CA. Gonadal function and fertility among survivors of childhood cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:739–49.
3. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:2071–78.
4. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Hum Reprod* 2018;33:1281–90.
5. Langeveld NE, Grootenhuys MA, Voûte PA, de Haan RJ, van den Bos C. Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2004;13:867–81.
6. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):e45-e56. PMID: 33539753.
7. Mulder RL, Font-Gonzalez A, van Dulmen-den Broeder E, Quinn GP, Ginsberg JP, Loeffen EAH et al. Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):e68-e80. PMID: 33539755.