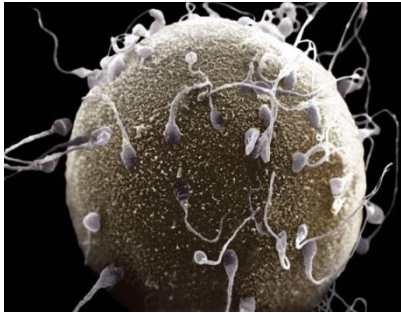
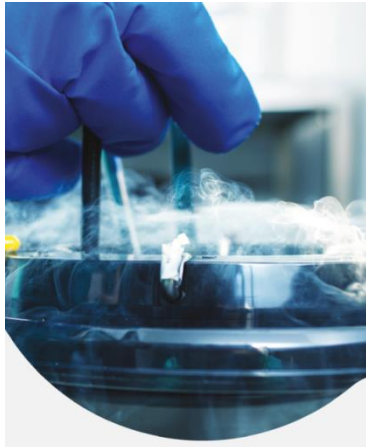


# Fertiliteitspreservatie bij oncologie patiënten



Prof. dr. Annemieke Hoek  
hoofd VPG UMCG

# Fertiliteitspreservatie = multidisciplinaire zorg



# Oncologische diagnoses

**Mannen: in de fertile levensfase ( < 40 jaar: 2000/jr)**

**Vrouwen: in de fertile levensfase ( < 40 jaar: 2500/jr)**

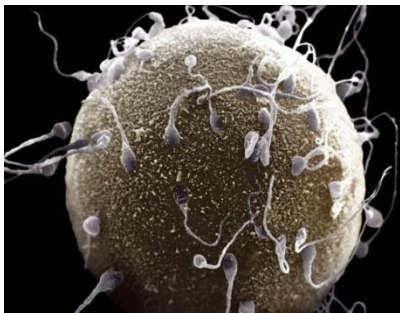
**Jongens prepuberaal**

**Prepuberale meisjes**

**ASRM guideline**

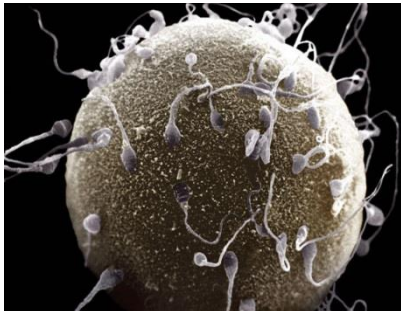
**ESHRE guideline**

**ASCO guideline**



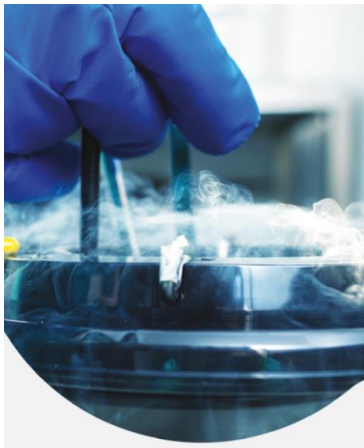
# Fertiliteitspreservatie

Ongeveer 25 % van de vrouwen die een fertiliteitsbedreigende behandeling gaan krijgen en kinderwens in toekomst hebben, worden niet gecounseld...



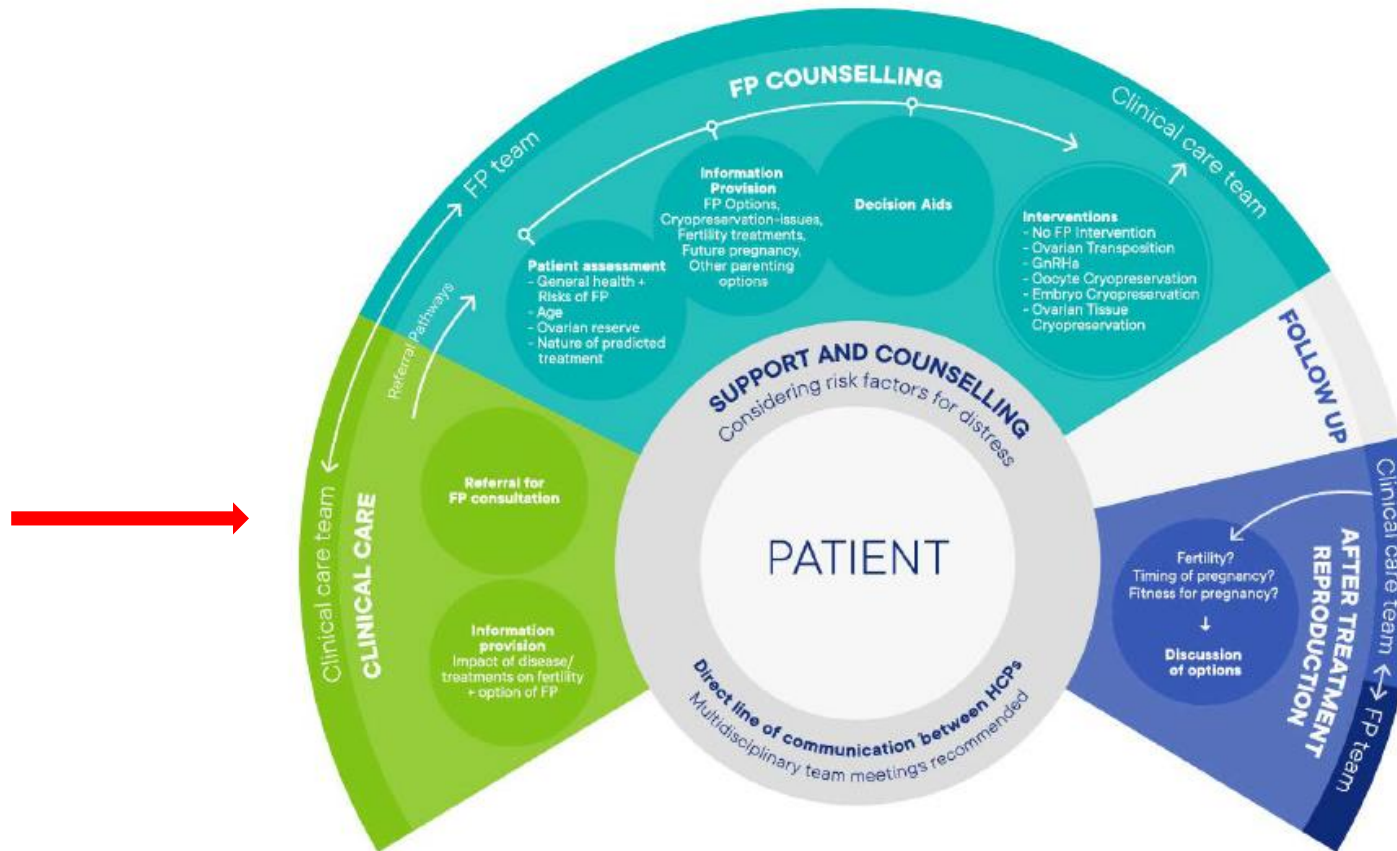
# Fertiliteitspreservatie multidisciplinaire zorg

- **Behouden mogelijkheden voortplanting door o.a. invriezen: gameten, embryo's of ovariumschors/ testis biopten (exp.)**
- **Beschermen voortplantingsorganen tegen schadelijke invloed oncologisch behandeling**
- **Doel gezonde ouders en gezond kind**



# “model of care” ESHRE

Figure 1 Model of care for patients eligible for fertility preservation



Awareness of FP options & specific training

LEGAL FRAMEWORK OF THE COUNTRY

MEDICAL RECORDS  
Relevant medical information

STANDARD FORMS  
diagnosis, intended therapy, time interval, FP approval

INFORMED CONSENT

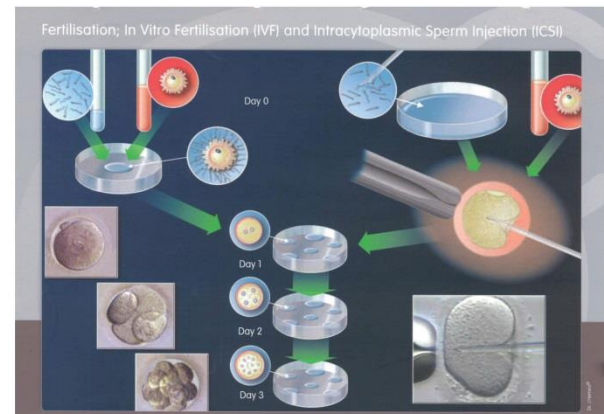
DOCUMENTATION of stored material

# Fertiliteitspreservatie

**Bank-functie**  
innemen en bewaren



**Behandel-functie**  
paar en artsen en (virtueel) kind



# Fertiliteitspreservatie

**Oncoloog:** Effecten oncologische aandoening en behandeling daarvan op de fertiliteit

**FU:** Effecten van zwangerschap op oncologische aandoening

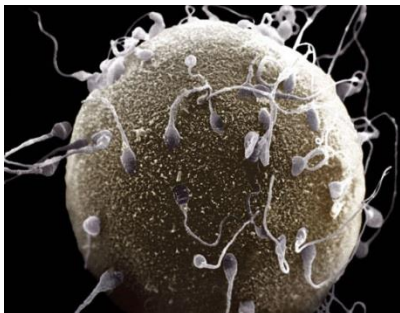
**Gynaecoloog:** Mogelijkheden fertiliteitspreservatie en natuurlijke conceptiekansen na oncologische behandeling

**FU:** Effecten oncologische behandeling op zwangerschap

**Urologen:** TESE

**Embryologen:** cryopreservatie

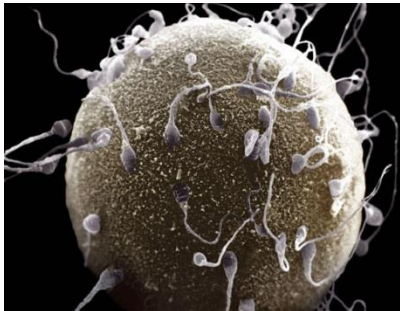
**MMW/ psycholoog:** ondersteuning





# Fertiliteitspreservatie

- **Slow freezing**
- **Vitrificatie: ultrasnelle afkoeling (“verglazing”)**
- **Cryoprotectant**
- **Afkoelen**
- **Opslag bij -196 0C**
- **Tientallen jaren**



# Cryobank

**Potentiele overdracht virus via vloeibare stikstof:  
door serologische screening en gesealde rietjes/ vials  
(nihil)**

**“Laatste materiaal”:** gesplitste opslag

**Overeenkomst/ contract: patiënt/bank (rechten en  
plichten)**

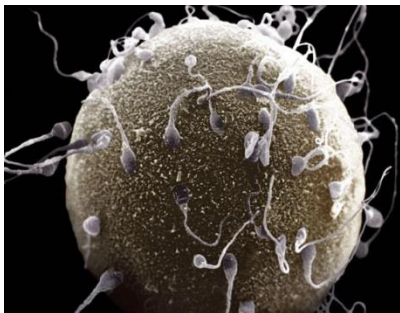
# Cryobank



# Wetgeving

## Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (WVKL): “transplantatiewet”

- Europese richtlijnen
- Erkenning als “ orgaanbank/weefselinstelling”
- Overheid verlangt kwaliteitssysteem
- Inname en uitgifte van materiaal
- Importeren en exporteren van materiaal



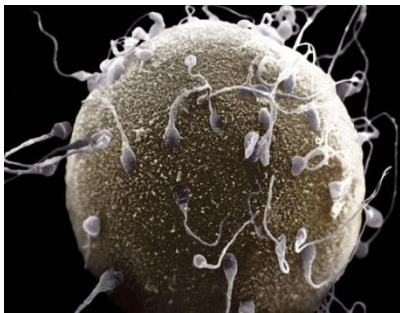
# Fertiliteitspreservatie

**Mannen: cryopreservatie semen of TESE**

**Jongens prepuberaal: TESE ( exp. AmsterdamUMC)**

**Vrouwen: cryopreservatie eicellen of embryo's of ovariumschors ( exp.) /transposition ovaria**

**Prepuberale meisjes: cryopreservatie ovariumschors /transposition ovaria**



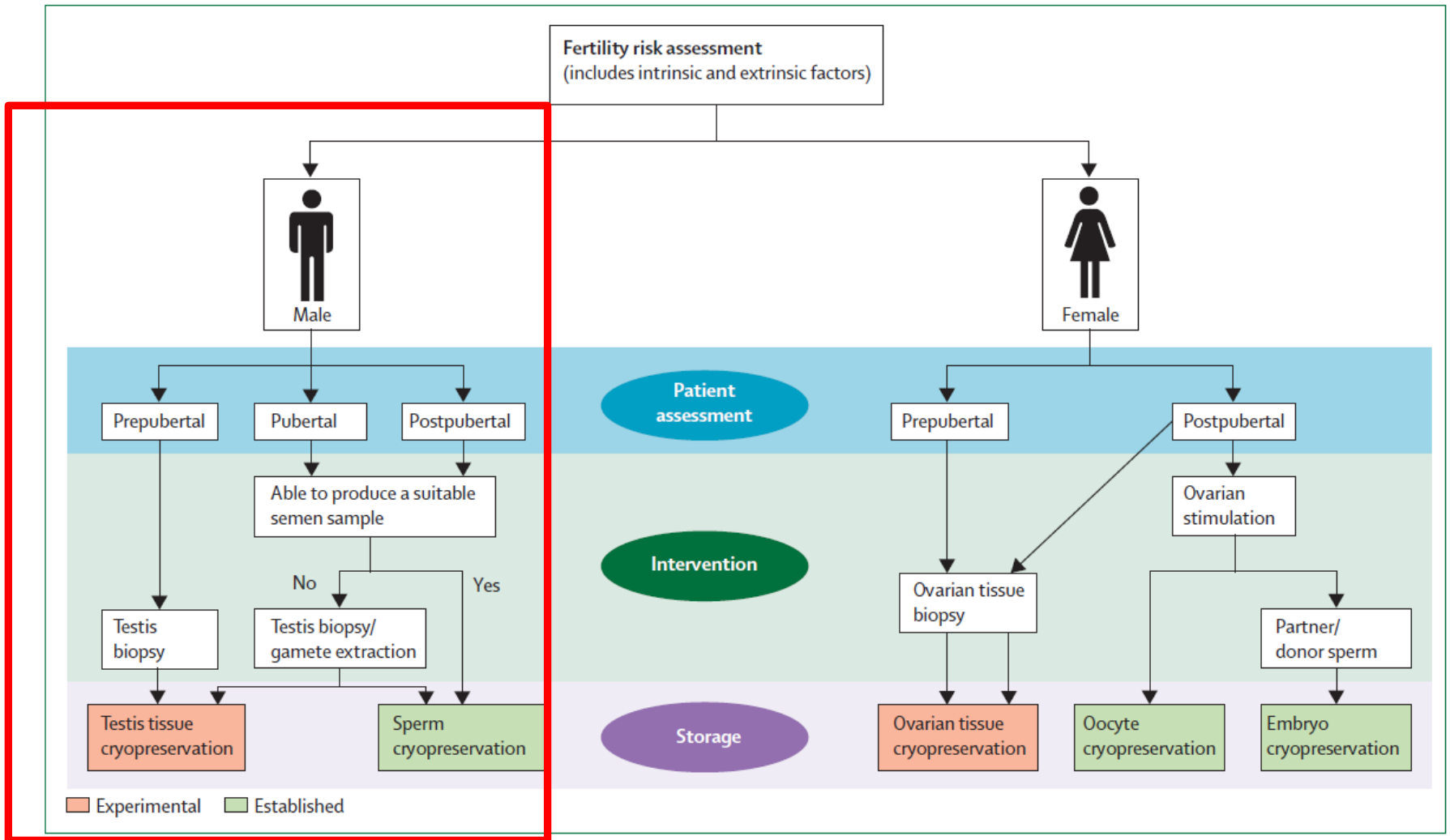
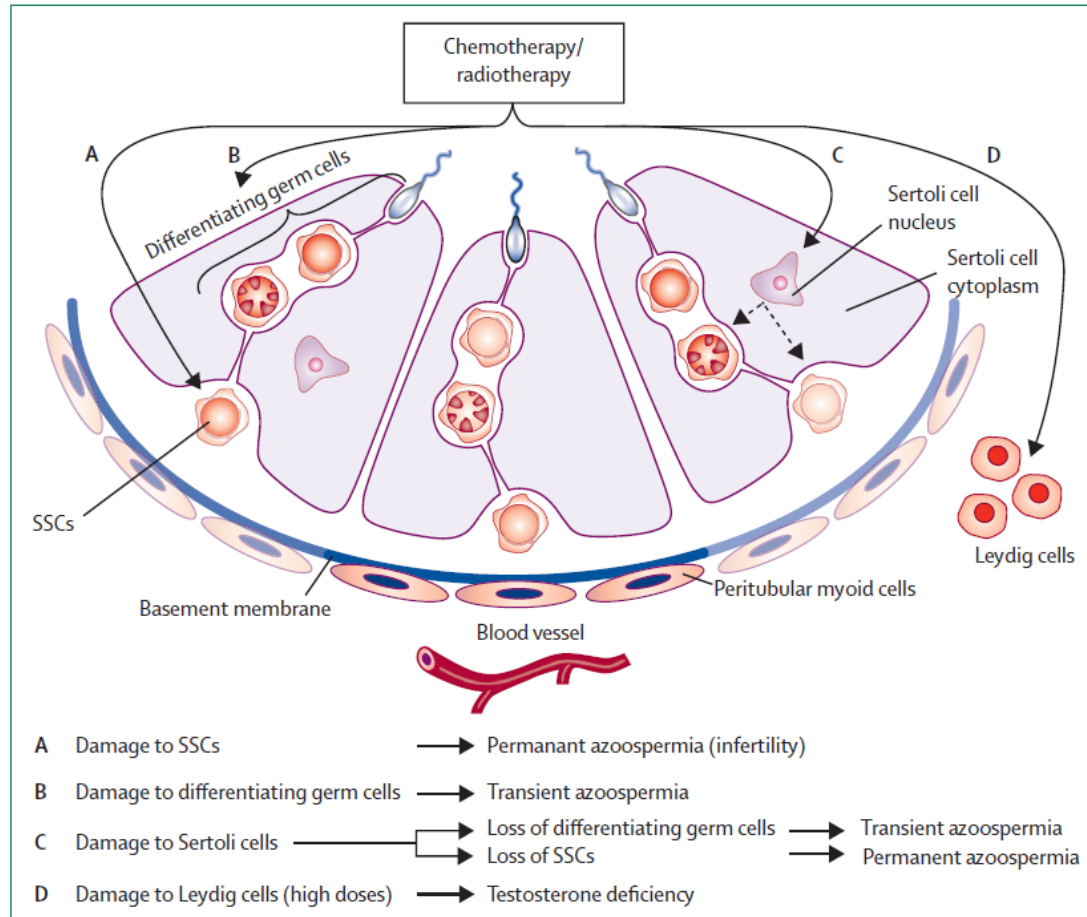


Figure 5: Pathways to fertility preservation options for children and young adults

# Schade testikels



**Figure 4: Cellular targets for testicular damage after cancer treatment**

(A) Damage to the spermatogonial stem cells (SSCs) and subsequent SSC loss results in permanent azoospermia. (B) Damage to differentiating germ cells results in transient azoospermia; however, restoration of spermatogenesis can occur from the surviving SSCs. (C) Damage to Sertoli cells can result in failure of these cells to support the SSCs, differentiating germ cells, or both, resulting in permanent (A) or transient (B) loss of fertility. (D) Damage to Leydig cells after cancer treatment results in testosterone deficiency. This damage usually occurs at high doses that likewise result in germ cell loss and azoospermia.

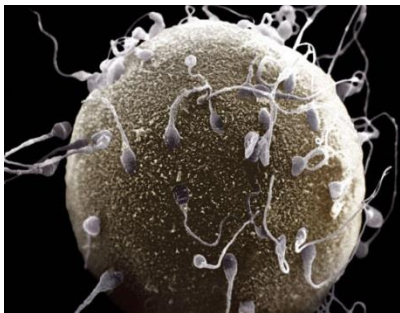
# Fertiliteitspreservatie: jongens

## Prepuberaal

- invriezen testisweefsel: transplantatie of in vitro maturatie stamcellen -> translationeel onderzoek (exp.)

## Postpuberaal (>13 jaar)

- invriezen semen vóór behandeling (meestal ICSI gelet op lage kwaliteit zaad bij oncologische aandoeningen)
- spoed TESE bij azoospermie of onmogelijkheid productie ( eventueel vibrator)

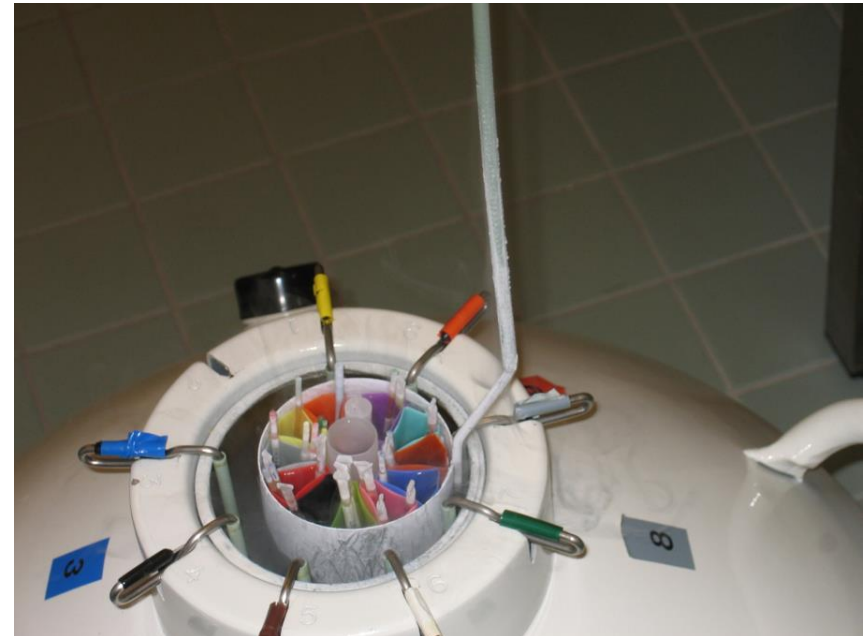




# Fertiliteitspreservatie: mannen

- Intake gesprek door arts VPG: voorlichting, screenen HIV/hepB/hepC, contract (factuur: ZV)
- Semenproductie: productie ruimtes beschikbaar (indien wenselijk kan dit ook op de afdeling oncologie of thuis)
- Anejaculatie: vibrator/ prostaat-massage of spoed TESE
- Azoospermie: spoed TESE
- Afsluitend gesprek met een embryoloog: kwaliteit cryosemen
- 13 rietjes : 1 voor ontdooitest

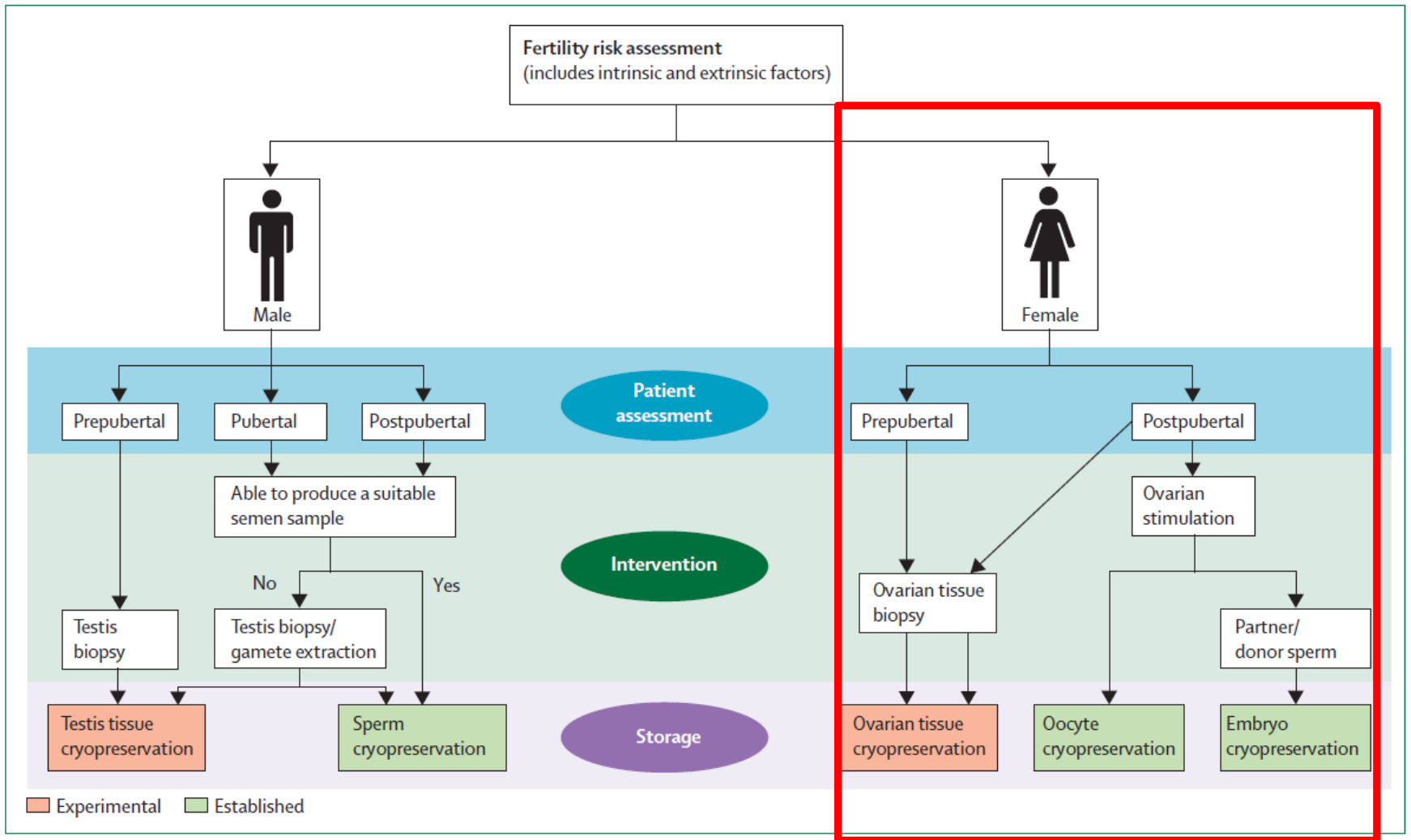
# Fertiliteitspreservatie: mannen



# Fertiliteitspreservatie: mannen UMCG

- **90-100/jr mannen per jaar semen cryopreservatie**
- **5-10/jr mannen spoed onco-TESE**
- **14% van de mannen maakt gebruik van het opgeslagen materiaal**
- **ICSI behandeling: 25-35% kans op zwangerschap per cyclus met geëjaculeerd zaad**
- **TESE materiaal: 15-25% per cyclus**





# Fertiliteitspreservatie: vrouwen

- **Individueel bepalen (start behandeling, leeftijd, wel/geen partner)**
- **Soort behandeling: chemo/ bestraling: sparen uterus, ovaria)**
- **Vrouwen <40 jr zonder partner of met vrouwelijke partner: cryopreservatie eicellen (2010)**
- **Vrouwen <40 jr met mannelijke partner en gezamenlijke kindwens: cryopreservatie embryo's (jaren 90)**
- **Vrouwen <35 jren prepuberale meisjes: cryopreservatie van ovariumweefsel (1997/2012)**

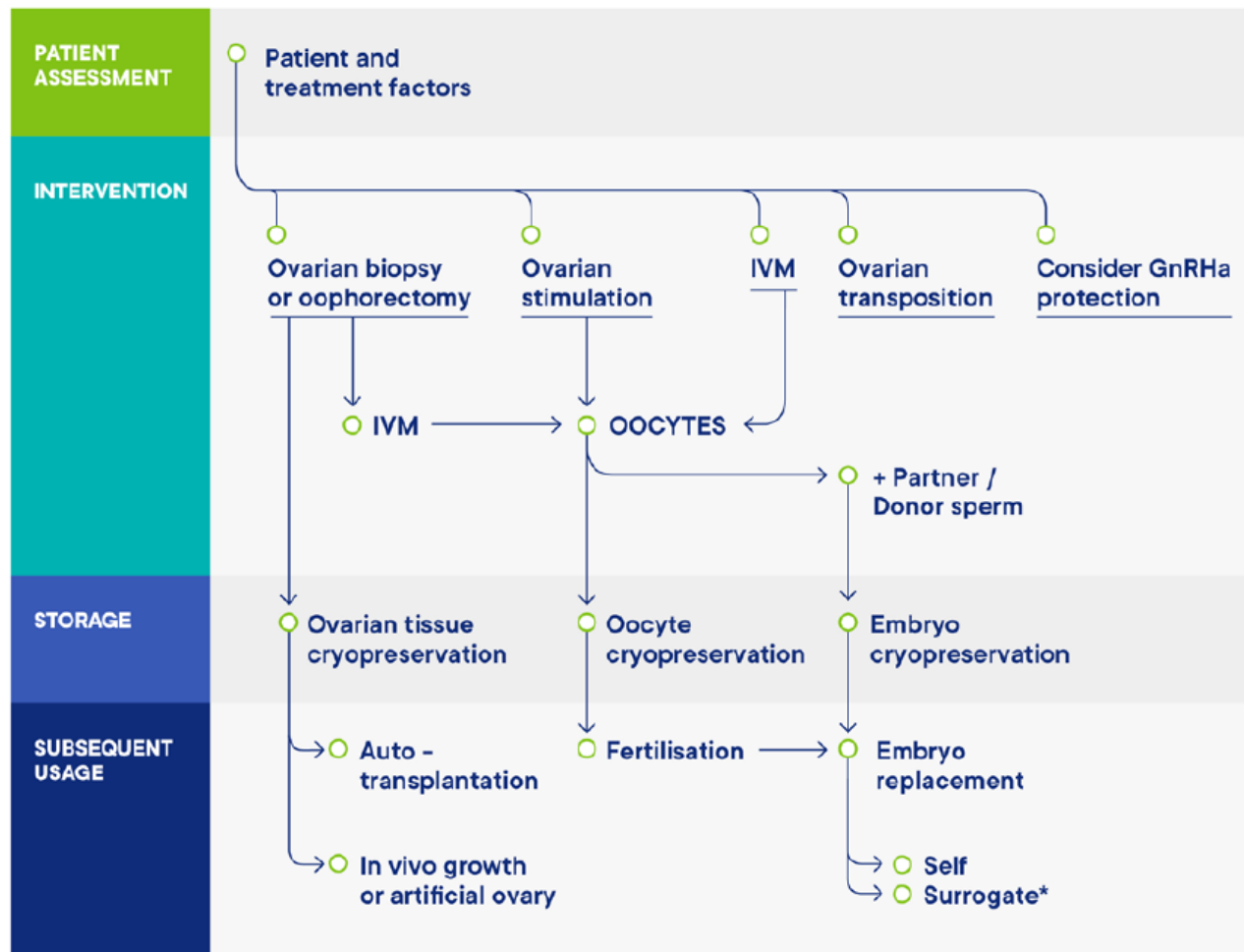
# Fertiliteitspreservatie: vrouwen

## Counseling

- **Welke ziekte? Op welke leeftijd? Partner?**
- **Welke behandeling?**
- **Risico ovariumuitval**
- **Uterus behoud (draagmoeder)**
- **Transpositie ovaria gezien bestraling?**
- **Levensverwachting?**
- **Kinderwens in toekomst?**
- **Niet “veilig stellen”**: natuurlijke conceptie kans
- **Alternatieven (eiceldonatie, adoptie, pleegouderschap)**
- **PGD indien erfelijke oncologische aandoening**

# Fertiliteitspreservatie: vrouwen

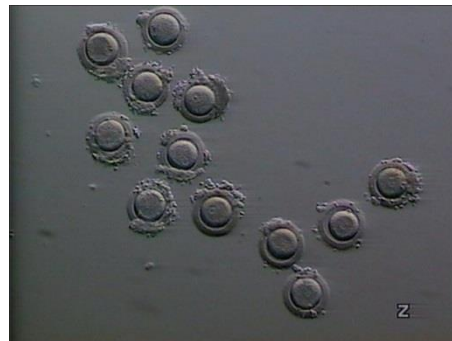
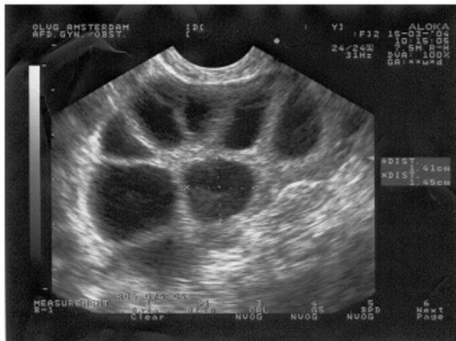
Figure 4 Schematic overview of the options for female fertility preservation. Adapted from (Anderson, *et al.*, 2015)



\* if permitted

# Fertiliteitspreservatie: vrouwen

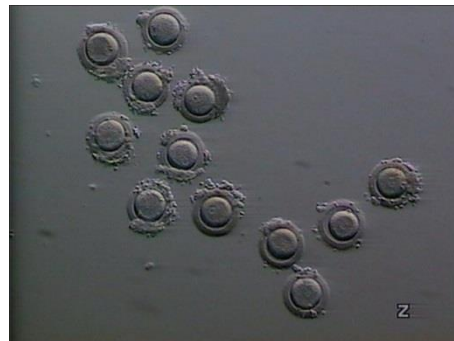
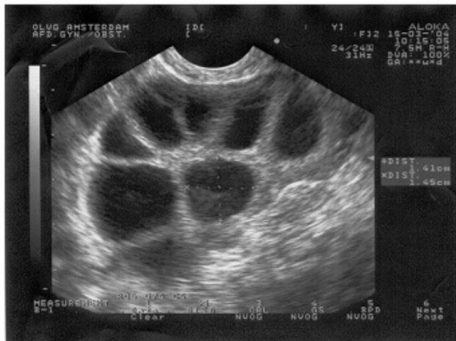
- **Spoed IVF: screenen HIV/hepB/hepC, contract (factuur: ZV)**
- **Eicellen worden gevitriciseerd**
- **Of ..Eicellen worden in laboratorium bevrucht middels ICSI en gekweekt: na 3-5 dagen vitrificeren embryo's**
- **Of ..Later: eicel ontdooien, in laboratorium bevruchten en het ontstane embryo terugplaatsen of embryo ontdooien en terugplaatsen**





# Fertiliteitspreservatie: vrouwen UMCG

- **N=10 vrouwen per jaar spoed IVF t.b.v. cryo embryo**
- **Cryo embryo's: kans op zwangerschap afhankelijk van de leeftijd: 10-20% kans doorgaande zwangerschap per ET**
- **N=10 vrouwen per jaar spoed IVF t.b.v. gevitricieerde eicellen**
- **Gevitricieerde eicellen: kans op zwangerschap per eicel max 5%**

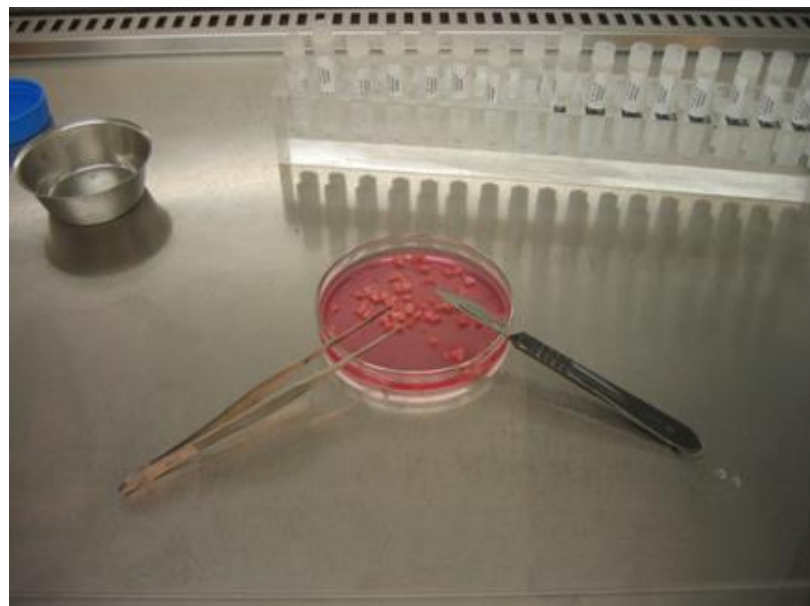
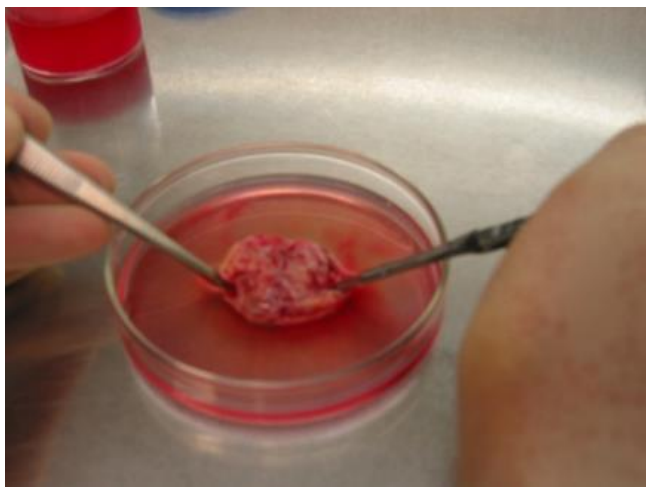
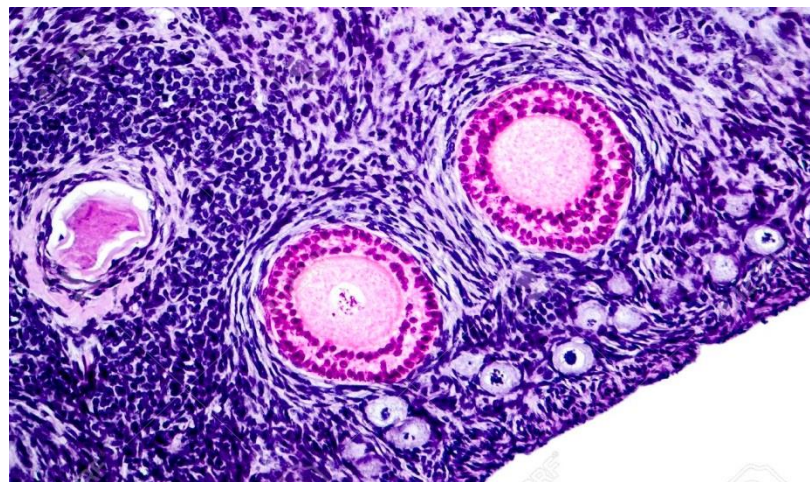
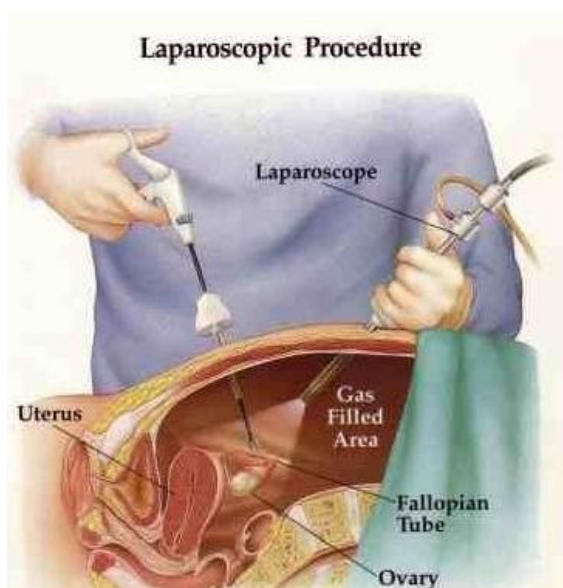


# prepuberale meisjes/ vrouwen <35 jr

## Ovarium cryopreservatie

- In de cortex (1-2 mm) bevinden zich de primordiale follikels
- Primordiale follikels (30-40 $\mu$ m) bevatten inactieve kleine eicellen
- Laparoscopische ovariectomie
- Ovarium komt binnen op het laboratorium
- Cortex vrij prepareren (stromaweefsel verwijderen)
- Cortex in kleine plakjes snijden (2\*2 mm)
- Cryoprotectant toevoegen en laten inwerken
- Langzame afkoeling, opslag in vloeibare stikstof
- 70-80 % kunnen cryopreservatie overleven
- Momenteel gecentraliseerd (transport) Radboud of Leiden ( heel ovarium gaat op transport)

# prepuberale meisjes of vrouwen



# Ovarium cryopreservatie

## *Panel 2: The Edinburgh Selection Criteria for gonadal tissue cryopreservation*

These criteria were established with ethics committee review and approval because they refer to experimental procedures, and should be regarded as a starting point for future discussion, research, and refinement.

### **Female patients<sup>112</sup>**

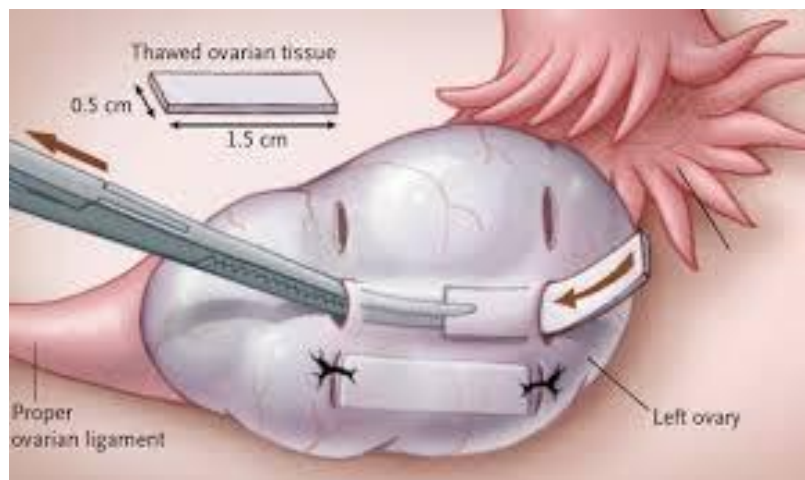
- Age younger than 35 years
- No previous chemotherapy or radiotherapy if aged 15 years or older at diagnosis, but mild, non-gonadotoxic chemotherapy is acceptable if younger than 15 years
- A realistic chance of 5-year survival
- A high risk of premature ovarian insufficiency (>50%)
- Informed consent (parent and, when possible, patient)
- Negative HIV, syphilis, and hepatitis serology
- Not pregnant and no existing children

# Ovarium cryopreservatie

Wereldwijd >200 kinderen

In Nederland N= 10 kinderen geboren, ongeveer 50% succes

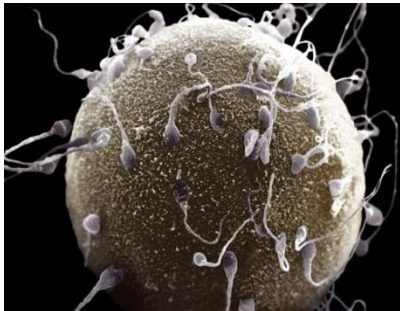
Zowel natuurlijke concepties als na IVF



# Fertiliteitspreservatie

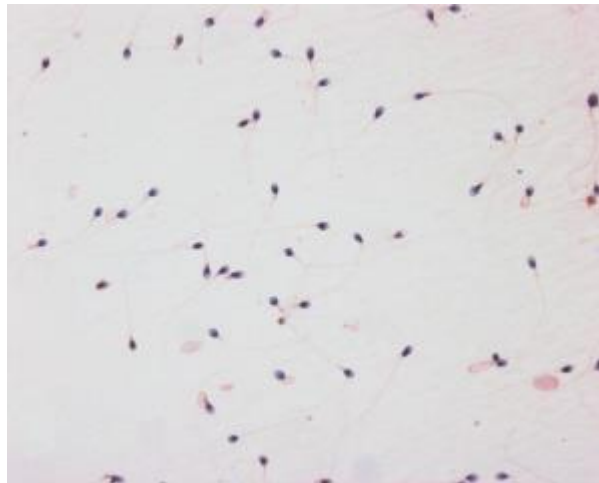
**Spoedaanvraag invriezen semen: op werkdagen via het IVF-secretariaat, buiten kantooruren en weekend via dienstdoende IVF-arts (of embryoloog) 24/7**

**Eicellen/embryo's/ovariumweefsel: overleg met gynaecoloog Voortplantingsgeneeskunde**



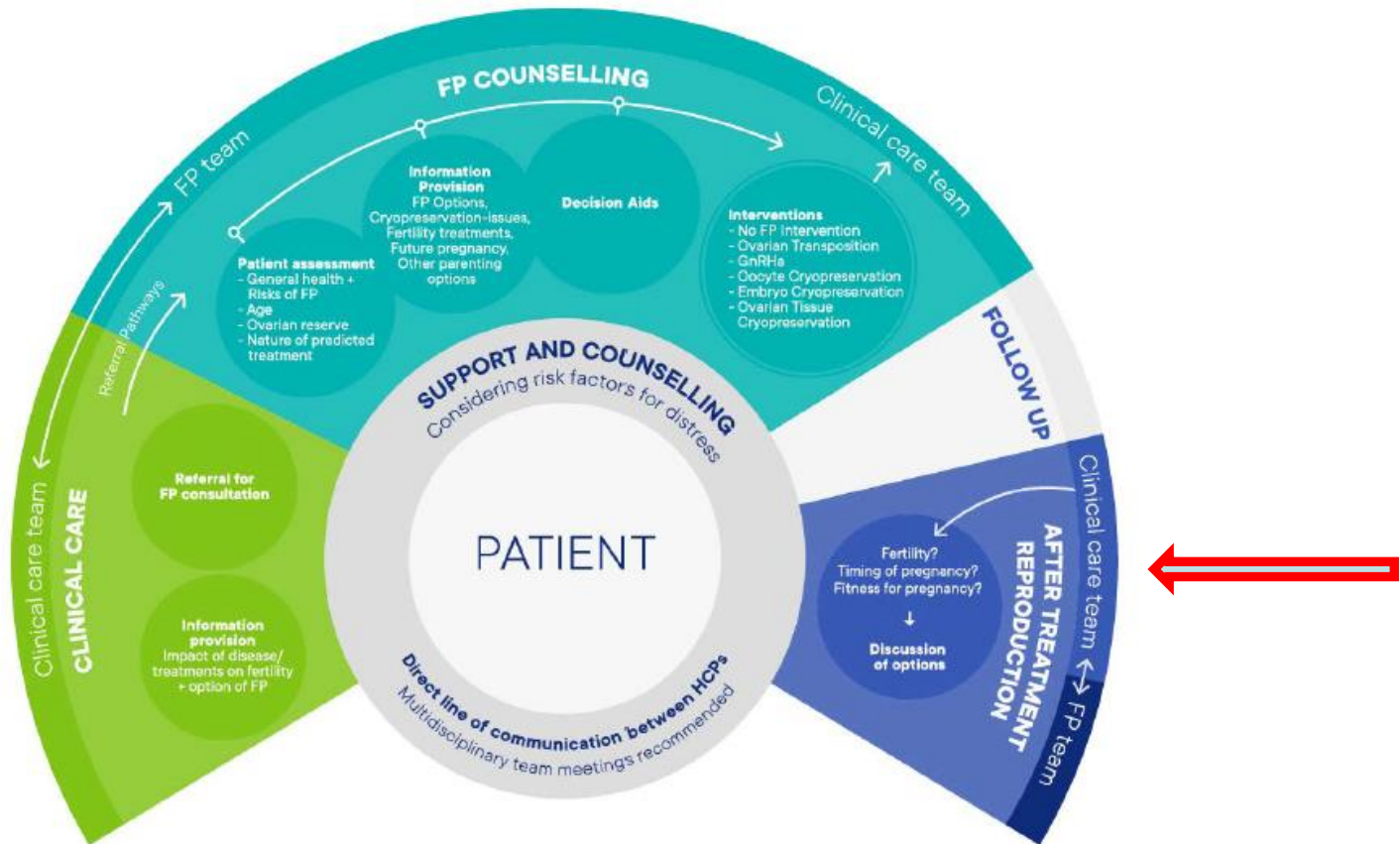
# Fertiliteitspreservatie: FU mannen

- **Mannen: 1 jaar na laatste chemo opnieuw zaadanalyse eventueel jaarlijks (libido, endolab: testosteron?)**



# “model of care” ESHRE

Figure 1 Model of care for patients eligible for fertility preservation



Awareness of FP options & specific training

LEGAL FRAMEWORK OF THE COUNTRY

MEDICAL RECORDS  
Relevant medical information

STANDARD FORMS  
diagnosis, intended therapy, time interval, FP approval

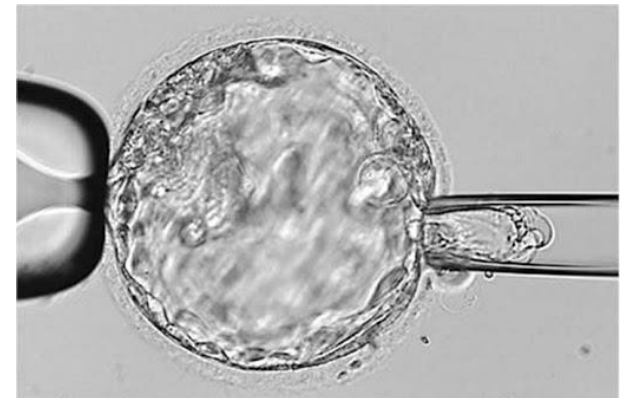
INFORMED CONSENT

DOCUMENTATION of stored material



# Fertiliteitspreservatie: FU vrouwen

- **Vrouwen: indien behandeling is afgerond en complete remissie/ overleving ; counseling over cyclusherstel, echo, AMH, HRT, zwangerschapswens?**
- **Risico's: zwangerschap t.g.v. oncologische behandeling en risico's zwangerschap op recurrence?**
- **PGD wenselijk op embryo's (b.v. BRCA genmutatie draagsters); blastomeer of trofocoderm biopsie en embryoselectie**



# Reproductieve gezondheid: 5 X P



**P**lan a family

**P**repare for pregnancy

**P**romote natural reproduction

**P**romote the chance of pregnancy with infertility treatment

**P**romote future child's health due to a good start in utero

# Fertiliteitspreservatie

=

# multidisciplinaire zorg

