KAROLINSKA INSTITUTET
Institutionen för kvinnor och barns hälsa
Enheten för reproduktiv hälsa
Kurs: Examensarbete i sexuell, reproduktiv och perinatal hälsa (15hp)

# Kvinnor i fertil ålder diagnostiserade med bröstcancer - i hur stor utsträckning når fertilitetsrelaterad information fram till dem?

-En populationsbaserad tvärsnittsstudie

# Women in reproductive age diagnosed with breast cancer – how much information do they get about fertility?

- A population based cross sectional study

Examensarbete I sexuell, reproduktiv och perinatal hälsa, 15 hp,
(Avancerad nivå), 2019

Författare:
Karin Grahn
Leg. Sjuksköterska
Barnmorskestudent

Maja Fors
Leg. Sjuksköterska
Barnmorskestudent

Handledare:
Claudia Lampic
Docent
Leg. Psykolog

Examinator:
Lisa Ljungman
Leg. psykolog
PhD postdoktor

**Sammanfattning**

**Bakgrund**: Unga kvinnor med bröstcancer riskerar genom sin behandling att drabbas av infertilitet. Beroende på behandlingsmetod och ålder påverkas fertiliteten i olika grad och i samband med ökade överlevnadschanser är fertilitet viktigt att belysa. **Syfte**: Undersöka unga kvinnors uppfattning om erhållen fertilitetsrelaterad behandlingsinformation i samband med bröstcancerdiagnos, samt vilka faktorer som påverkar detta. **Metod**: Populationsbaserad tvärsnittsstudie baserad på data från 181 kvinnor (18-39 år) diagnostiserade med bröstcancer (svarsfrekvens 60%). Nationella kvalitetsregistret för bröstcancer användes och en enkät innehållandes fertilitetsrelaterade frågor besvarades. Chi-2-test och logistisk regressionsanalys identifierade bakomliggande faktorer som skulle kunnat påverka informationsgivandet. **Resultat**: Majoriteten av deltagarna angav att de fått fertilitetsrelaterad behandlingsinformation (75%). Angående information om fertilitetsbevarande åtgärder [FP] angav 55% att de fått information. Faktorer som kunde ha ett samband med om fertilitetsrelaterad behandlingsinformation gavs var utbildningsnivå (oddskvot [OR], 0.33) och barnönskan innan behandlingsstart (OR, 0.39). Faktorer som kunde ha ett samband med information om FP var ålder vid diagnos (OR, 2.80), utbildningsnivå (OR, 0.49) och barnönskan innan behandling (OR, 0.30). **Slutsats**: Det fanns brister i informationsöverföringen av fertilitetsrelaterad behandlingsinformation till kvinnor i fertil ålder som fått en bröstcancerdiagnos. Framförallt saknades information om FP. Faktorer såsom ålder, utbildningsnivå och om kvinnor uttryckt barnönskan innan diagnos påverkade i vilken utsträckning vårdpersonal gav information.

Nyckelord: Bröstcancer, Information, Fertilitet, Fertilitetsbevarande behandling.

**Abstract**

**Background**: Young women with breast cancer is at risk of being infertile through their treatment. Depending on treatment method and age, fertility is affected to varying degrees and together with increased chances of survival, fertility is important to highlight. **Aim**: To investigate young women's perception of fertility-related treatment information received in connection with breast cancer diagnosis, and what factors that may affect this. **Method**: Population-based cross sectional study based on data from 181 women (18-39 years) diagnosed with breast cancer (response rate 60%). The national quality register for breast cancer was used and a questionnaire containing fertility related questions was answered. Chi square test and logistic regression analysis identified underlying factors that could have influenced the given information. **Result**: The majority of participants indicated that they received fertility-related treatment information (75%). Regarding information on fertility preservation [FP], 55% indicated that they received information. Factors that could be related to whether fertility related treatment information was given were educational level (odds ratio [OR], 0.33) and pretreatment desire for children (OR, 0.39). Factors that could be related to information about FP were age at diagnosis (OR, 2.80), level of education (OR, 0.49) and pretreatment desire for children (OR, 0.30). **Conclusion**: Deficiencies regarding the information transfer of fertility related treatment information to women of childbearing age ,who received a breast cancer diagnosis were found. Above all, information about FP was insufficient. Factors such as age, educational level and whether women expressed a pretreatment desire for children affected the given information.

Keywords: Information, Breastcancer, Fertility, Fertility preservation

# Innehållsförteckning

**Inledning** ... 1
**Bakgrund** ... 1
**Bröstcancer** ... 1
**Behandlingsalternativ och fertilitetsrelaterade biverkningar** ... 1
**Fertilitetsbevarande åtgärder** ... 2
**Fertilitetsrelaterad behandlingsinformation** ... 3
**Riktlinjer** ... 3
**Patientens perspektiv** ... 3
**Fertilitetsrelaterad information i samband med cancerdiagnos** ... 4
**Bemötande och information om FP-åtgärder** ... 4
**Beslutsfattande process** ... 5
**Vårdgivarens perspektiv** ... 6
**Organisation och roller** ... 6
**Bristande kunskap hos vårdpersonal** ... 7
**Vårdpersonalens egna värderingar** ... 7
**Problemformulering** ... 7
**Syfte** ... 8
**Frågeställningar:** ... 8
**Metod** ... 8
**Studiedesign** ... 8
**Urval** ... 8
**Enkät** ... 9
**Fertilitetsrelaterad behandlingsinformation** ... 9
**FP- information** ... 10
**Sociodemografisk data** ... 10
**Dataanalys** ... 10
**Etiska överväganden** ... 11
**Resultat** ... 12
**Information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten** ... 13
**Olika källor till fertilitetsrelaterad behandlingsinformation** ... 13
**Information om risken att förmågan att få barn påverkas** ... 14
**Information om fertilitetsbevarande åtgärder** ... 15
**Oberoende faktorer och information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten** ... 15
**Oberoende faktorer och information om FP** ... 16
**Diskussion** ... 17
**Metoddiskussion** ... 17
**Resultatdiskussion** ... 19
**Konklusion och klinisk implikation** ... 22

**Referenslista** ..... 24
**Bilaga** ..... 28

# Inledning

Reproduktiv hälsa är en mänsklig rättighet (United nations human rights [OHCHR], 2018) och innebär människans förmåga att reproducera sig och besitta friheten att bestämma om och när det skall ske. Det omfattar människans rätt att bli informerad och ha tillgång till familjeplanering som är säker, kostnadseffektiv och etablerad enligt kompetensbeskrivning för legitimerad barnmorska (Barimani, Ahlberg, Dykes, Larsson & Wiklund, 2018). Vidare beskrivs att som blivande barnmorska ska vi ha kunskap om infertilitet, fertilitetsutredning och behandling samt kunna identifiera personer i särskilt behov av vård och stöd. Vid inläsning på ämnet framkom tidigt brister i kommunikation och informationsöverföring angående fertilitetsrelaterad behandlingsinformation från vården till unga kvinnor med bröstcancerdiagnos. Förhoppningen är att bidra till en medvetenhet hos oss som framtida barnmorskor då vi genom yrket kommer möta denna grupp kvinnor under deras reproduktiva år.

# Bakgrund

## Bröstcancer

Var 10:e kvinna i Sverige kommer under sin livstid att drabbas av bröstcancer. Insjuknandet av bröstcancer har ökat kraftigt under de senaste åren men även överlevnadschanserna har förbättrats, 90% överlever 5 år eller mer (Regionala cancercentrum, 2018). Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i västvärlden (Nilbert, 2013). I Sverige under år 2016 drabbades 820 kvinnor i åldrarna 15-44 år av bröstcancer och ett år tidigare avled 72 personer med malign tumör i samma åldersspann (Socialstyrelsen, 2016). Unga kvinnor med bröstcancer riskerar genom sin bröstcancerbehandling att drabbas av infertilitet. Beroende på behandlingsmetod och ålder påverkas fertiliteten i olika grad. Med risk för infertilitet efter behandling och ökade överlevnadschanser blir samtal om fertilitet en viktig del i vården (Rodriguez-Wallberg & Oktay, 2013).

### Behandlingsalternativ och fertilitetsrelaterade biverkningar

Bröstcancer delas in i stadier mellan 1 till 4. Val av behandling beror på vilket stadium cancern är i, men även andra faktorer vägs in (Nilbert, 2013). Behandlingsalternativen för bröstcancer är operation, cytostatika, strålning och endokrin behandling. Operation innebär att en del av bröstet tas bort. Lokalexcertion görs då cancern är begränsad till ett område. Vid utbredd cancer tas hela bröstet bort, så kallad mastektomi. Som komplement eller enskild behandling används cytostatika. Strålbehandling och endokrin behandling används som ett komplement till operation eller cytostatikabehandling för att minska risken för återinsjuknande (Nilbert, 2013).

Kvinnor i fertil ålder drabbas främst av bröstcancer som sprider sig till närliggande vävnad, invasiv bröstcancer. Vanligaste behandlingen för denna typ av cancer är regelbunden cytostatikabehandling i kombination med läkemedel. Beroende på typ av cytostatika, läkemedelsdos och patientens ålder skadas eller reduceras de primära äggcellerna i olika grad (Rodriguez-Wallberg & Oktay, 2013; Regionala cancercentrum, 2018). Yngre kvinnor har bättre reserv av äggceller i äggstockarna och har därmed större chans att ha kvar en del av ovarialfunktionen efter behandling (O'Donoghue, Quinn & Lee, 2017; Rodriguez-Wallberg & Oktay, 2013). Risken för amenorré har visat sig ha en stark koppling till ålder hos patienten vid behandlingsstart. I studien av Rodriguez-Wallberg och Oktay (2013) drabbades 20-70% bland kvinnorna ≤ 40 år av amenorré men risken ökade till nära 100% vid ålder > 40 år, vilket gör det till en vanlig biverkning efter cytostatikabehandling. En annan vanlig biverkning är fertilitetsinducerad menopaus vilket enligt Regionala cancercentrum (2018) ses hos 30-50% av kvinnor med diagnos ≤ 35 år. Procentandelen ökar med stigande ålder och påverkas av dos och typ av cytostatika.

## Fertilitetsbevarande åtgärder

Fertilitetsbevarande åtgärder, även kallat FP, är en engelsk förkortning som är vedertagen i Sverige. De FP-alternativ som finns idag är nedfrysning av embryo eller ägg, tillfällig suppression av äggledare eller nedfrysning och transplantation av äggstocksvävnad. Vid val av FP identifieras faktorer som kvinnans ålder, den rekommenderade behandlingen samt vilket stadium cancern är i (O'Donoghue et al., 2017).

Nedfrysning av embryo är en väletablerad FP-metod och har rutinmässigt använts för att lagra överskott av embryon efter in vitro-fertilisering [IVF]. Nedfrysning av obefruktade ägg är ett alternativ och lämpar sig väl för kvinnor utan partner, som inte önskar använda spermadonator, eller har religiösa/etiska skäl att inte frysa ned ett embryo (Oktay et al., 2018). Ovariestimulering som tar en till två veckor krävs i många fall för att kunna göra ovanstående behandling. Om det inte finns tid för ovariestimulering kan nedfrysning av ovarievävnad för framtida transplantation utföras. Denna metod har länge varit experimentell men kunskapen har ökat om metoden och den utförs nu världen över med resultatet att fler barn föds (Oktay et al., 2018; Regionala cancercentrum, 2018). Om inte någon av ovanstående behandlingar är möjliga kan ovarial suppression användas. Det finns dock motsträviga bevis för att rekommendera ovarial suppression som FP-metod (Oktay et al., 2018).

## Fertilitetsrelaterad behandlingsinformation

Även om det är en utmaning för vården att diskutera cancerbehandlingens effekt på fertiliteten med unga kvinnor, visar studier att unga kvinnor i fertil ålder diagnostiserade med cancer önskar att få sådan information. De söker stöd hos vårdpersonal vid eventuell användning av FP, och de flesta kvinnor önskar göra FP-val i samråd med vården. Trots det får kvinnor begränsad information om hur fertiliteten kan påverkas och blir sällan remitterade till fertilitetsspecialister (Daly et al., 2018).

## Riktlinjer

Amerikanska riktlinjer innehållandes rekommendationer gällande FP-åtgärder hos vuxna och barn med cancerdiagnos uppdaterades år 2018 och presenterades i en artikel av Oktay et al. (2018). Rekommendationerna för vårdpersonal är följande:

- Vårdpersonal (medicinska onkologer, strålningsonkologer, gynekologiska onkologer, urologer, hematologer, barnonkologer, kirurger och andra professioner) som vårdar vuxna och barn med cancer skall så tidigt som möjligt innan behandlingens start ta upp risken att drabbas av infertilitet. Det finns fördelar för patienten att diskutera fertilitetsrelaterad information vid varje steg av cancerresan.
- Vårdpersonal skall remittera vidare patienter som visar ett intresse för FP (även vid ambivalens) till specialister inom reproduktion.
- För att möjliggöra för det fulla utbudet av alternativ, bör FP tas upp och diskuteras så tidigt som möjligt, innan behandlingsstart. En ny diskussion och/eller remittering kan bli aktuell vid uppföljning efter behandling och/eller om graviditet planeras. Diskussionen skall dokumenteras i patientens journal.
- Vårdpersonal ska remittera patienten till samtalskontakt vid oro och stress för potentiell infertilitet.

I det svenska nationella vårdprogrammet för bröstcancer (Regionala cancercentrum, 2018) framgår att patienterna måste informeras om risken för nedsatt fertilitet. Remiss till fertilitetsmottagning ska så tidigt som möjligt i förloppet erbjudas.

## Patientens perspektiv

I en populationsbaserad svensk studie av Armuand, Wettergren, Rodriguez-Wallberg., och Lampic (2012) inkluderades 328 kvinnor med cancerdiagnos om fertilitetsrelaterad behandlingsinformation

från vården. Av deltagarna uppgav 48% att de fick information angående behandlingens påverkan på fertiliteten och 14% av kvinnorna uppgav att de fick information om FP. Om kvinnorna hade barnönskan eller ≤ 35 år gamla var chanserna som högst att få denna typ av information. Av totala antalet kvinnliga deltagare använde sig 2% av FP.

**Fertilitetsrelaterad information i samband med cancerdiagnos**

I en Australiensisk enkätstudie (Ussher, Parton & Perz, 2018) där 693 kvinnor med cancerdiagnos deltog, uppgav 43% att de inte hade diskuterat fertilitet med vårdpersonal. Kvinnorna uppgav otillfredsställelse kopplat till begränsad information från vården om fertilitet och att samtalen inte belyste betydelsen av fertilitet och dess prioritet. Det framkom att kvinnorna önskade få mycket och innehållsrik information från vården, både skriftligt och muntligt. De önskade att ämnet fertilitet togs upp av vårdpersonal, dock uppgav 44% av kvinnorna att de själva eller deras partner varit de som fått lyfta frågan. I en litteraturöversikt av Panagiotopoulou, Ghuman, Sandher, Herbert och Stewart (2015), med 37 studier där både kvinnor och män deltog, upplevde deltagarna att komplex medicinsk information om cancerbehandling hämmade dem att minnas och aktivt processa information om fertilitet. Det var även svårt att få reda på information om fertilitetsrisker relaterat till cancerbehandlingen.

I en litteraturöversikt med 29 högkvalitativa studier av Daly et al. (2018) undersöktes kvinnliga cancerpatienters perspektiv på fertilitetsrelaterad information. Även i denna studie framkom en generell upplevelse av informationsbrist. Ingen eller otillräcklig information samt inadekvat eller opålitlig information hindrade deltagarna från att göra informerade val angående FP. Det framkom informationsbrist angående risk för infertilitet och återinsjuknande kopplat till fertilitetsbehandling. Motsägande information från olika vårdgivare bidrog till tillitsproblem och ett behov av att välja en vårdgivare att lita på. Motstridig och otillräcklig information visade sig förvärra kvinnornas oro för graviditet och framtiden i relation till cancern (Daly et al., 2018). Informationsbrist med begränsad, inadekvat eller motstridig information beskrivs även av Panagiotopoulou et al. (2015). Kvinnorna beskrev också att fertilitetsfrågor inte togs upp rutinmässigt.

**Bemötande och information om FP-åtgärder**

I mötet med vården och i samtal om fertilitet och FP upplevde de äldre kvinnorna i studien Daly et al. (2018) att läkaren gjorde ett antagande om kvinnans ointresse av reproduktion på grund av åldern. Kvinnor med barn upplevde att läkaren inte lade lika mycket vikt vid fertiliteten jämfört med om de inte hade haft barn, och att de skulle nöja sig med barnen de redan hade. De utan partner

hade liknande uppfattning som de unga kvinnorna, och att deras oro inte togs på allvar. Ussher et al. (2018) redovisar att kvinnor upplevde att deras läkare kände obehag eller olust till att ta upp ämnet fertilitet. Kvinnorna rapporterade också att de kände att läkaren antog sig veta vad som var bäst för kvinnan och gjorde felaktiga antaganden om kvinnans behov av information. En del upplevde direkt dåligt bemötande, med brist på empati eller att de inte brydde sig när kvinnan eller dess partner tog upp frågan om fertilitet. Vissa kvinnor rapporterade att de i mötet med vårdpersonal bara skulle vara tacksamma för överlevnad.

**Beslutsfattande process**

I litteraturöversikten av Ussher et al. (2018) beskrivs att avsaknad av information om fertilitet var starkt associerat med brist på tillgång till beslutsfattande angående FP och eventuella interventioner. Detta överensstämmer med Panagiotopoulou et al. (2015) där informationsbristen ledde till dåliga beslut angående FP som senare ångrades. En tystnad kring ämnet fertilitet upplevdes, och att fokus låg på cancerbehandling och överlevnad (Ussher et al., 2018). Av den anledningen upplevdes stress att påbörja behandlingen hos kvinnorna i artikeln av Daly et al. (2018). Men faktorer som osäker diagnos, och hur överlevnadschanserna såg ut samt hur förskjuten starten av cancerbehandlingen skulle bli påverkade beslutet om FP. Även läkares oro för att skjuta upp cancerbehandlingen påverkade kvinnans val i relation till FP.

I studien av Ussher et al. (2018) upplevdes stora utmaningar i den beslutsfattande processen. Dessa utmaningar handlade om svårigheter att processa information i de fall där information om fertilitet och FP endast nämnts ytligt, ibland i förbifarten. Att deltagarna inte hade diskussioner med vårdpersonal som gick på djupet angående fertilitet skapade psykologiskt lidande. En del uppgav att de inte hade tid att ta något beslut om FP, då de fått information om ämnet bara precis innan behandling och hade för lite tid att ta upp frågor och funderingar kring sin fertilitet. Deltagarna kunde uppleva att läkare och vårdpersonal saknade kunskap om vilka FP-alternativ som fanns att tillgå (Ussher et al., 2018).

I tidigare nämnd artikel (Ussher et al., 2018) uppgav 65% av kvinnorna som hade diskuterat fertilitet med sin läkare, att de var nöjda med den diskussion de haft. Positiva upplevelser rapporterades i de fall kvinnorna blev remitterade till fertilitetsspecialist och fick förklarat de olika alternativen samt planera behandlingens början tillsammans med en läkare. Kvinnorna värderade att få valmöjligheter, chans till behandling och tid att fullt ut värdera olika behandlingsalternativ. Vid en öppen diskussion gällande FP kände kvinnorna att de blev mer involverade i den beslutsfattande

processen om behandlingsstart. Olika perspektiv på FP-åtgärder kunde då belysas. Stress och oro minskade om de var nöjda med informationen som erhållits (Ussher et al., 2018). I Daly et al. (2018) beskrivs faktorer för ett främjade samtal i den beslutsfattande processen. De främjande faktorerna var att bli lyssnad på, att vårdpersonalen var öppen och ärlig, och där en miljö skapades som främjade kvinnans självbestämmande.

## Vårdgivarens perspektiv

### Organisation och roller

I en litteraturöversikt av O´Donoghue et al. (2017) står det att FP-rådgivning innebär en diskussion om fertilitetsrelaterade risker samt olika FP-behandlingar. Trots att risken för infertilitet är låg ska diskussion hållas med alla kvinnor med cancerdiagnos i fertil ålder, vilket även belyses i riktlinjer för samtal om FP (Oktay et al., 2018). Ansvaret för att adressera eventuell fertilitetspåverkan anses i både riktlinjer och artiklarna av O´Donoghue et al. 2017 och Daly et al. 2018 vara läkares (medicinska onkologer, strålningsonkologer, gynekologiska onkologer, urologer, hematologer, barnonkologer, kirurger) och annan vårdpersonal (sjuksköterska, psykologer). I Micaux Obol et al. (2017) tillfrågades alla yrkesverksamma onkologer och hematologer i Sverige att delta i en enkätstudie där 329 svarade (svarsfrekvens 55%). Det framkom att majoriteten av onkologerna och hematologerna ansåg att det var deras ansvar att diskutera fertilitetsrelaterade aspekter av behandlingen. Av deltagarna rapporterade 74% att de diskuterade behandlingens påverkan på fertiliteten med de kvinnliga patienterna som drabbats av cancer i reproduktiv ålder. I en studie av Daly et al., (2018) ansåg även sjuksköterskorna att det var läkarens ansvar att ta upp fertilitetsrelaterad diskussion med patienterna. Sjuksköterskorna uppgav kunskapsbrist och vag medvetenhet om FP som försvårande aspekter i att kunna ta upp ämnet. Organisatoriska faktorer som verkade som barriärer i samtal om fertilitet och FP beskrivs av Panagiotopoulou et al. (2015). Odefinierade roller i multidisciplinära teamet och bristande riktlinjer verkade som barriär i samtal om fertilitet och FP. Okunskap, riktlinjer och tidsbrist nämndes även av Micaux Obol el al. (2017) som försvårande faktorer. Bristande professionella länkar mellan onkologer och FP-specialister försvårade också, såsom språkbarriärer mellan patient och vårdpersonal, närhet till fertilitetsklinik och vanan med fertilitet hos cancerpatienter (Micaux Obol el al., 2017; Panagiotopoulou et al., 2015). O’ Donoghue et al. (2017) menar att FP-rådgivning av olika professioner inom onkologi innan ett möte med en fertilitetsspecialist kan öka antalet patienter som använder sig av FP. De menar att ju fler tillfällen en kvinna får höra om potentiellt nedsatt fertilitet, desto mer benägen är hon att väga sina alternativ (O’Donoghue et al., 2017).

### Bristande kunskap hos vårdpersonal

Traditionellt sett har kvinnor med bröstcancer inte erbjudits FP genom nedfrysning av embryo eller ägg på grund av rädslan för ökade estradiolnivåer som är kopplat till ovariestimulering (Rodriguez-wallberg & Oktay, 2010). I en litteraturöversikt av Daly et al. (2018) framkom att vårdgivare hade begränsad kunskap och utbildning om fertilitetsrådgivning. Bristen på kunskap och utbildning bidrog till osäkerhet och att vårdpersonalen inte kände sig bekväma med att starta en diskussion om fertilitet. En kunskapslucka fanns även vid beräkning av tidsåtgång vid olika FP-behandlingar, kunskap om kostnad och försäkring. Vidare saknades kunskap om proceduren kring remittering till specialist och FP-klinikernas lokalisation samt allmänna riktlinjer och klinikens egna riktlinjer (Daly et al., 2018). Panagiotopoulou et al. (2015) redovisar att läkare medgav sin egen okunskap om FP och att det bidrog till att diskussion om FP inte skapades tillsammans med patienten.

### Vårdpersonalens egna värderingar

I Panagiotopoulou et al. (2015) beskrivs att vårdpersonalens värderingar och fördomar skapade barriärer i samtalet om FP. Läkarna värderade fertilitetsrelaterad behandlingsinformation till låg eller måttlig prioritet och tolkade patienternas ängslan att ta upp ämnet som brist på intresse. Ålder, kön, relationsstatus, sociokulturella bakgrund samt kunskap hos patienten påverkade rådgivningssamtalet om FP. I Daly et al. (2018) initierade vårdpersonal inte FP-diskussion när de ansåg att risken för infertilitet var liten, eller när FP-behandling ansågs som ineffektiv. De kunde också undvika FP-diskussion när de uppfattade att fertiliteten inte var prioritet hos patienten, utan att fokus låg på att överleva. I studien av Micaux Obol et al. (2017) konstaterades att 78% av läkarna var mindre benägna att belysa fertilitet och FP om patienten hade dålig prognos eller var i behov av omedelbar cancerbehandling. Av läkarna var 63% mindre benägna att ta upp fertilitet och FP om patienten var kvinna > 40 år. Följande faktorer minskade också sannolikheten att läkaren skulle lyfta ämnet; överväldigad patient med oro för sin cancerdiagnos, barn sedan tidigare, homosexualitet eller ensamstående. Andra omständigheter som kunde minska sannolikheten för läkarna att prata om fertilitet var intellektuell funktionsvariation, HIV-positiv eller vid känd hereditet för cancergen.

## Problemformulering

För 10 år sedan genomfördes en studie i Sverige som behandlade fertilitetsrelaterad information i samband med cancerbehandling (Armuand et al., 2012). Studien påvisade tydliga brister gällande den mängd information patienter tillhandahöll. Patienterna i studien kom i kontakt med vården

mellan 2003-2007 och sedan dess har nya metoder inom cancer och reproduktion utvecklats. Detta skapar nya förutsättningar för kvinnor diagnostiserade med bröstcancer, vilket ställer krav på att sjukvården hålls uppdaterad. Allteftersom har fertilitetens betydelse fått större uppmärksamhet inom cancervården, och samtidigt vet vi att det finns barriärer i informationsutbytet. Faktorer som ålder, barn sedan tidigare eller relationsstatus har tidigare visat sig spela roll för om information kring fertilitet erhållits. Därför är förhoppningen med denna studie att ta reda på hur informationsöverföringen från cancervården till kvinnor ser ut i Sverige 10 år efter studien av Armuand et al. (2012).

# Syfte

Syftet var att undersöka unga kvinnors uppfattning om erhållen fertilitetsrelaterad behandlingsinformation i samband med bröstcancerdiagnos, samt vilka faktorer som påverkar detta.

### Frågeställningar:

- Hur stor andel rapporterade att de fått information angående fertilitetens påverkan av cancern eller behandling?
- Av vem och hur skedde informationsöverföringen?
- Hur stor andel uppgav att de fått information om fertilitetsbevarande åtgärder?
- Vilka faktorer hade ett samband med om information erhölls eller inte?

# Metod

### Studiedesign

Föreliggande studie är en kvantitativ tvärsnittsstudie, vilket innebär att populationen som studeras beskrivs vid ett specifikt tillfälle. Kvantitativt tillvägagångssätt innebär att genom strukturerade mätningar identifiera samband mellan olika variabler vilket är vad denna studie syftar till (Henricson, 2017).

### Urval

Ett populationsbaserat urval av studiedeltagarna skedde med hjälp av det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer, där information hämtades om deltagarnas datum för diagnos och

vilken typ av behandling (kemoterapi, strålbehandling, endokrin behandling, målinriktad terapi) deltagarna fått. Registret är av hög kvalitet, täcker alla enheter i Sverige och är till 98% fulltaligt (Emilsson, Lindahl, Köster, Lambe & Ludvigsson, 2015). Inklusionskriterierna var alla kvinnor i Sverige mellan åldrarna 18-39 år vid diagnostillfället för invasiv bröstcancer. Kvinnor utan adress exkluderades. När data samlades in (december år 2016 till januari år 2017) hade det gått 1,5-2,5 år sedan kvinnorna fått sin diagnos. Persondata samlades in via folkbokföringsregistret inför utskickandet av enkäten, med bland annat information om postadress. Studieinformation (se bilaga 1) och enkät skickades via post till potentiella deltagare. Genom att besvara enkäten gav deltagarna sitt godkännande och inkluderades i studien. Om de inte svarade på första enkäten skickades två påminnelser. Totalt tillfrågades 301 kvinnor som matchade inkluderingskriterierna, 181 kvinnor svarade på enkäten och inkluderades i studien. Vilket ger en svarsfrekvens på 60% och ett bortfall på 40%.

## Enkät

Denna studie är en del av ett större projekt vid namn Fertility And Sexuality After Cancer (Fex-Can) som undersöker sexuell hälsa, fertilitetsoro och sexuell dysfunktion hos unga kvinnor och män i Sverige som diagnostiserats med cancer. En enkät skapades av en forskargrupp i projektet som hade stor erfarenhet av forskning om fertilitetsrelaterade aspekter inom cancervård. Frågorna formulerades och baserades utifrån forskarnas kliniska erfarenhet och tidigare forskning från bland annat Armuand et al. (2012). I föreliggande studie har 2 studiespecifika frågor analyserats utifrån enkätsvaren.

### Fertilitetsrelaterad behandlingsinformation

Den första studiespecifika frågan handlar om fertilitetsrelaterad behandlingsinformation från vården och var uppdelad i 3 olika delar. I första delen tillfrågades deltagaren om de fått information från sjukvården att cancersjukdomen eller behandlingen skulle kunna påverka förmågan att få barn, med följande svarsalternativ: ja, vet inte/minns inte eller nej. Deltagare som uppgav att de fått information fick ange hur de erhöll informationen. Antigen från läkare, sjuksköterska, annan vårdpersonal eller via broschyr/informationsblad. Slutligen tillfrågades deltagarna om vad de fick veta om risken att förmågan att få barn påverkades genom att besvara följande; ingen risk, viss risk, stor risk eller minns inte.

### FP- information

Den andra studiespecifika frågan handlar om FP där deltagarna fick ange om de fått information från sjukvården om FP. Med det menades exempelvis frysning av ägg eller embryo. Svaren kunde ges enligt följande; ja, vet inte/minns inte eller nej.

### Sociodemografisk data

Följande sociodemografisk data identifierades hos deltagarna och inkluderades i denna studie. Däribland var deltagaren var född, med svarsalternativen; Sverige, annat utomeuropeiskt land eller ett land utanför Europa. För att ta reda på utbildningsnivån hos deltagarna ställdes en fråga om högsta pågående eller avslutade utbildning med svarsalternativen; grundskola, gymnasial utbildning, universitet/högskola eller annat alternativ. Deltagarna tillfrågades även om huvudsaklig sysselsättning där ett eller flera alternativ av följande kunde anges; heltidsarbete, deltidsarbete, studerande, arbetssökande, sjukskriven eller annat. För att ta reda på deltagarnas relationsstatus ställdes en fråga om de hade en eller flera partners eller kärleksrelationer med alternativen ja eller nej. Vid frågan om deltagaren hade barn var svarsalternativen ja eller nej, Om de svarat ja, var biologiska barn, styvbarn/bonusbarn, adoptivbarn eller annat inräknat. Slutligen tillfrågades deltagarna om barnönskan, vilket inkluderade både att få barn och att få fler barn innan cancerdiagnos med svaren ja, nej eller vet inte/minns inte.

## Dataanalys

Data analyserades genom beskrivande och statistiska analyser. Beskrivande statistik användes för att sammanfatta materialet vilket enligt Henricson (2017) ger läsaren en överblick över deltagarna i studien. Analytisk statistik användes för att beskriva hur olika variabler hänger samman (Henricson, 2017). Detta gjordes genom chi-2-test och logistisk regressionsanalys. Chi-2-test utfördes för att analysera samband mellan enskilda bakgrundsvariabler och de två oberoende variablerna. Multipel logistisk regressionsanalys är en sambandsanalys som används för att se hur variation i den oberoende variabeln förklaras av variationen hos oberoende variabler (Henriksson, 2017). Bortfallsanalys är sedan tidigare gjort på deltagarna, se Ljungman et al. (2018). Detta för att analysera skillnader mellan deltagarna som svarade och de som inte svarade på enkäten. Inga skillnader kunde identifieras gällande ålder och behandlingsform. Det visade sig att fler av de som inte svarade hade metastaser i jämförelse med de som svarade på enkäten. Statistikprogrammet Stastistical package for the social sciences (SPSS) användes vid analysarbetet.

Rådata granskades, deltagarna delades in två grupper, ≤ 35 och > 35 år för att titta på utvalda bakgrundsvariabler och göra den beskrivande statistiken mer överskådlig. För att få svar på hur många som angett att de fått fertilitetsrelaterad behandlingsinformation samt information om FP granskades den beskrivande statistiken. För att sedan identifiera hur oberoende variabler såg ut var för sig testades de gentemot beroende variablerna genom chi-2-test i SPSS där signifikansnivån bestämdes till p-värde på < 0,05. Inför testet valdes svarsalternativ nej, vet inte/minns inte i de studiespecifika frågorna att slås ihop till nej/vet inte. Ålder analyserades som ≤ 35 år och > 35 år. På frågan var är du född, analyserades om deltagaren var född i Sverige eller inte, kunde ha något samband. Utbildningsnivå analyserades genom att studera om universitetsutbildning var signifikant. Logistisk regressionsanalys gjordes sedan med p-värde 0,05 som mått på statistisk signifikans. Oberoende variablerna som i chi-2-testet hade signifikans eller låg nära signifikans analyserades mot frågan om deltagaren mottagit information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten (ja/nej) och mot frågan om deltagaren mottagit information angående FP (ja/nej).

## Etiska överväganden

Under arbetet har hänsyn tagits till de fyra forskningsetiska principerna enligt helsingforsdeklarationen; autonomiprincipen, godhetsprincipen, rättviseprincipen och principen att inte skada (World Medical Association., 1964). Inför datainsamlingen av enkäter erhölls godkännande av Regionala etiska granskningsnämnden i Stockholm (Referens nr: 20131746-31/4). Således är denna forskning i samstämmighet med svensk lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Då bröstcancer främst drabbar kvinnor var det etiskt försvarbart enligt rättviseprincipen (World Medical Association., 1964) att urvalet gjordes på just denna grupp. Information om studien skickades via brev tillsammans med enkäten (se bilaga 1). Det var frivilligt deltagande och skedde utan någon form av kompensation. Godkännande till att delta gavs i samband med att deltagarna skickade in enkäten och i och med det gav informerat samtycke. Henricson (2017) beskriver 3 kriterier för informerat samtycke. Vilka är; information om arbetet, förmåga att förstå och begrunda sitt beslut att delta och till sist frivilligt deltagande.

Data analyserades på forskningsenhetens egna dator då materialet är konfidentiellt. Vilket innebär att obehöriga inte skall få ta del av känsliga uppgifter eller personuppgifter samt värna om deltagarnas integritet (Henricson, 2017). Således har också autonomiprincipen tagits hänsyn till. Denna studie är väl motiverad och med ett resultatet som tillför ny relevant forskning och fyller kunskapsluckor för att minska risken att någon far illa inom vården. Därmed är även godhetsprincipen och principen att inte skada efterföljd.

# Resultat

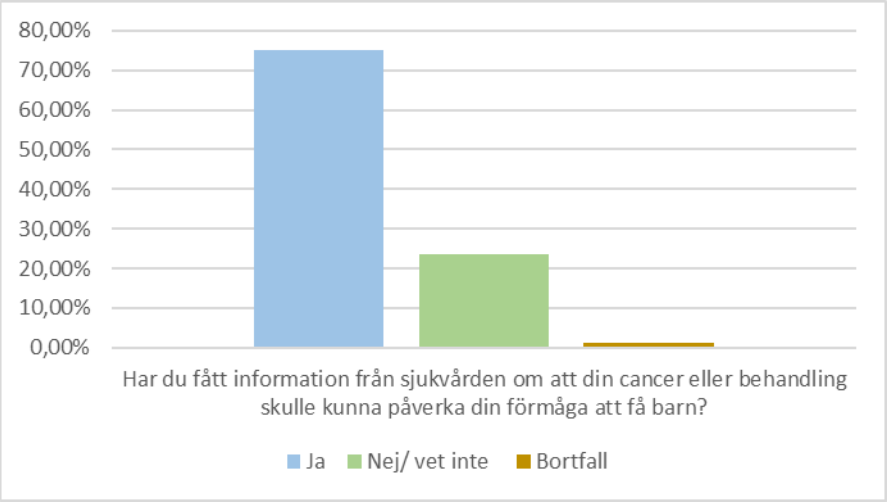
Resultatet i denna studie baseras på svarsenkäter från studien FexCan. Bakgrundsvariabler som klinisk och sociodemografisk data hos deltagarna i studien är listade i tabell 1. Totalt 181 kvinnor deltog i studien, 28% var ≤ 35 år och 72% var > 35 år gamla. Universitetsutbildning hade 61%, 77% hade barn vid diagnos, 87% hade partner och 47% hade barnönskan innan diagnos.

Tabell 1. Sociodemografiska och kliniska egenskaper presenterade i grupper relaterat till deltagarens ålder.

| | Totala antalet | Ålder ≤35 | Ålder >35 |
|---|---|---|---|
| | 181<br>N (%) | 51 (28)<br>N (%) | 130 (72)<br>N(%) |
| Födelseplats | | | |
| Sverige | 127 (81.2) | 66 (76.7) | 81 (85.3) |
| Europa | 14 (7.7) | 8 (9.3) | 6 (6.3) |
| Utanför Europa | 20 (11) | 12 (14) | 8 (8.4) |
| Högsta utbildningsnivå | | | |
| Universitet/högskola | 110 (60.8) | 52 (60.5) | 58 (61.1) |
| Gymnasium | 62 (34.3) | 32 (37.2) | 30 (31.6) |
| Grundskola | 4 (2.2) | 1 (1.2) | 3 (3.2) |
| Annat | 5 (2.8) | 1 (1.2) | 4 (4.2) |
| Huvudsakliga sysselsättning | | | |
| Arbetar heltid | | | |
| Arbetar deltid | 86 (47.5) | 37 (43.5) | 49 (51.6) |
| Studerande | 39 (21.5) | 16 (18.8) | 23 (24.2) |
| Arbetssökande | 11 (6.1) | 8 (9.4) | 3 (3.2) |
| Sjukskriven | 6 (3.3) | 2 (2.4) | 4 (4.2) |
| Annat | 10 (2.2) | 7 (8.2) | 3 (3.2) |
| Angett flera | 4 (2.2) | 3 (3.5) | 1 (1.1) |
| svarsalternativ | 24 (13.3) | 12 (14.1) | 12 (12.6) |
| Barn vid diagnos | 138 (77.1) | 56 (66.7) | 82 (89.5) |
| Har partner | 158 (87.3) | 71 (82.6) | 87 (91.6) |
| Barnönskan innan diagnos | | | |
| Ja | 83 (46.9) | 56 (67.5) | 27 (28.7) |
| Nej | 75 (42.4) | 20 (24.1) | 55 (58.5) |
| Vet inte/minns inte | 19 (10.7) | 7 (8.4) | 12 (12.8) |
| Cancerbehandling | | | |
| Kemoterapi | 117 (70) | 37 (31.6) | 80 (68.4) |
| Strålning | 133 (78) | 32 (24.1) | 101(75.9) |
| Endokrin behandling | 119 (71) | 30 (63) | 89 (74.8) |
| Målinriktad terapi | 49 (29) | 15 (30.6) | 34 (69.4) |

## Information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten

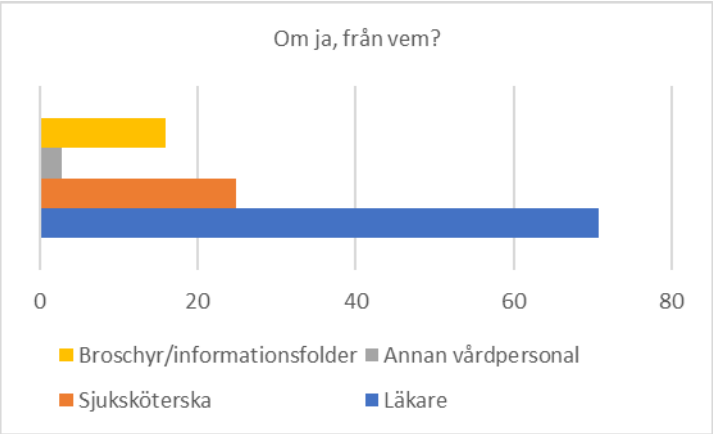
Av de 181 kvinnor som deltog i studien var det 75% (figur 1) som uppgav att de fått fertilitetsrelaterad behandlingsinformation. De som svarade nej/vet inte om de fått den informationen, var 24% av kvinnorna. Bortfallet var 1%.




**Figur 1.** Procentuell fördelning av erhållen fertilitetsrelaterad behandlingsinformation

## Olika källor till fertilitetsrelaterad behandlingsinformation

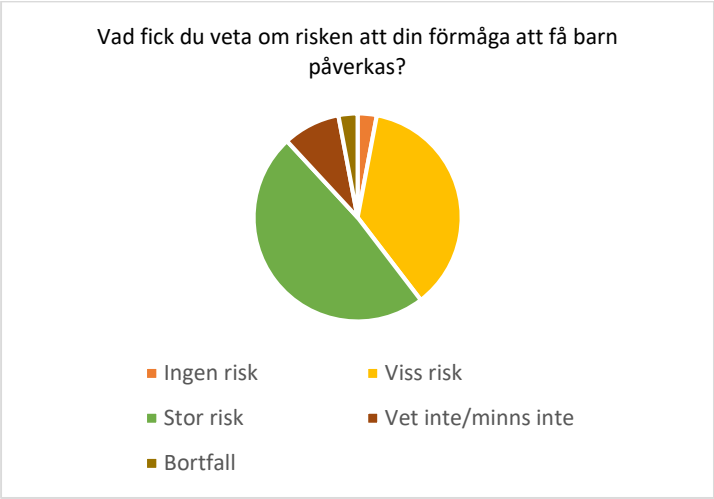
På frågan om kvinnorna fått information från sjukvården om att cancern eller behandlingen skulle kunna påverka förmågan att få barn, var den vanligast förekommande informationskällan läkare. Av kvinnorna angav 71% detta alternativ (figur 2). Att en sjuksköterska givit dem information uppgav 25%. Annan vårdpersonal 3% och genom broschyr/informationsfolder 16%. Kvinnorna i studien kunde kryssa i flera alternativ på frågan.




**Figur 2.** Procentuell fördelning av vårdpersonal som givit information

## Information om risken att förmågan att få barn påverkas

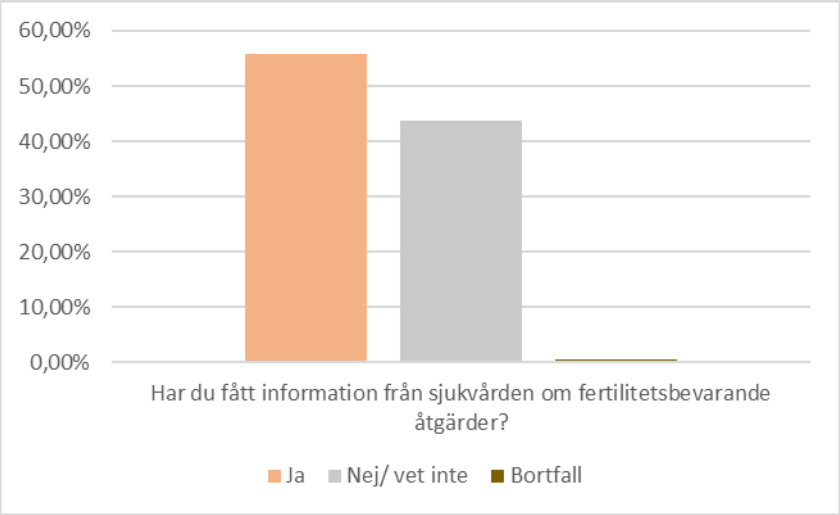
Av de 136 kvinnorna som svarade ja på frågan om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten uppgav 3% (figur 3) att de fått veta från vårdpersonal att det inte var någon risk att deras förmåga att få barn påverkades. Att det fanns viss risk uppgav 37%. Stor risk uppgav 49% och vet inte/minns inte 9%. Bortfallet var 3%.




**Figur 3.** Procentuella fördelningen av erhållen information om fertilitetspåverkan

## Information om fertilitetsbevarande åtgärder

Lite fler än hälften, 56% (figur 4), uppgav att de fick information om fertilitetsbevarande åtgärder från sjukvården, medan de som inte fick någon information var 44%. Ett bortfall på knappt 1% framkom.




**Figur 4.** Procentuell fördelning av erhållen information om FP

## Oberoende faktorer och information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten

Chi-2-test gjordes som ett första steg för att se vilka oberoende faktorer som skulle kunna ha ett samband med om de fick fertilitetsrelaterad behandlingsinformation (tabell 2). Kvinnornas ålder hade betydelse ($p < .003$) för om de fick information. Av kvinnorna ≤ 35 var det 86% som fick information och 67% av de > 35 år uppgav att de fått information. Kvinnornas utbildningsnivå hade samband med om de fick information eller inte ($p < .003$). Av de med universitetsutbildning uppgav 84% att de fick information, mot 64% hos de som inte hade universitetsutbildning. Hade de barn sedan tidigare var det 72% som uppgav att de fick information, och 88% hos de som ej hade barn ($p < .048$). Av de som hade barnönskan innan diagnos ($p < .002$) var det 87% som uppgav att de fått information om behandlingens påverkan på fertiliteten, och 63% av de som inte hade barnönskan innan diagnos. De faktorer som inte hade något samband med om de fick information eller ej var födelseland (född i Sverige eller ej), samt om de levde i en relation.

Logistisk regressionsanalys gjordes sedan för att identifiera flera variabler tillsammans som hade signifikans i relation till beroende variabeln information om cancern eller behandlingen påverkan på fertiliteten (tabell 3). Resultaten visade att för en kvinna med universitetsutbildning var det 3 gånger

mer sannolikt att hon fick information om cancern och behandlingens påverkan på fertiliteten än en kvinna utan universitetsutbildning. Slutligen var barnönskan signifikant i relation till om deltagarna fått information. Däremot hade ålder vid diagnos och om kvinnan hade barn eller inte, ingen påverkan på informationsgivning.

Tabell 2. Identifiering av variabler som kunde ha ett samband med om information erhölls eller inte [a]

| | Erhållen information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten | | | Erhållen information om FP | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Variabler | Ja N (%) | Nej N (%) | P-värde | Ja N (%) | Nej N (%) | P-värde |
| Ålder | | | | | | |
| ≤ 35 år | 73 (85.9) | 12 (14.1) | | 63 (74.1) | 22 (25.9) | |
| > 35 år | 63 (67) | 31 (33) | 0.003 | 38 (40) | 57 (60) | 0.000 |
| Född i Sverige | | | | | | |
| Ja | 114 (78.6) | 31 (21.4) | | 82 (56.2) | 64 (43.8) | |
| Nej | 22 (64.7) | 12 (35.3) | 0.087 | 19 (55.9) | 15 (44.1) | 0.976 |
| Universitetsutbildning | | | | | | |
| Ja | 91 (83.5) | 18 (16.5) | | 67 (61.5) | 42 (38.5) | |
| Nej | 45 (64.3) | 25 (35.7) | 0.003 | 34 (47.9) | 37 (52.1) | 0.073 |
| Har partner | | | | | | |
| Ja | 118 (75.6) | 38 (24.4) | | 86 (54.8) | 7 (45.2) | |
| Nej | 18 (78.3) | 5 (21.7) | 0.784 | 15 (65.2) | 8 (34.8) | 0.346 |
| Barn vid diagnos | | | | | | |
| Ja | 99 (72.3) | 38 (27.7) | | 70 (50.7) | 68 (49.3) | |
| Nej | 35 (87.5) | 5 (12.5) | 0.048 | 29 (72.5) | 11 (27.5) | 0.015 |
| Barnönskan innan diagnos | | | | | | |
| Ja | 71 (86.6) | 11 (13.4) | | 61 (74.4) | 21 (25.6) | |
| Vet inte/ Minns inte | 15 (78.9) | 4 (21.1) | | 10 (52.6) | 9 (47.4) | |
| Nej | 47 (62.7) | 28 (37.8) | 0.002 | 26 (34.7) | 49 (65.3) | 0.000 |

Notering:

[a] Bortfall 1- 5 personer

## Oberoende faktorer och information om FP

I relation till FP hade åldern betydelse (tabell 2) och var signifikant ($p < .000$) i chi-2-test. De ≤ 35 år fick i större utsträckning information om FP, av dem var det 74% som fick information jämfört med 40% hos kvinnorna > 35 år. Om de inte hade barn sedan tidigare ($p < .015$) var det 73% som uppgav att de fått information, mot 51% av de som hade barn vid diagnos. De kvinnor som hade barnönskan innan diagnos ($p < .000$) framkom att de i större utsträckning fick information om FP, 74%, jämfört med 35% av de som inte hade barnönskan. Födelseland, utbildningsnivå eller om de var i en relation hade inget samband med om information gavs eller inte.

Resultatet av logistiska regressionsanalysen visade att i relation till den beroende variabeln information om fertilitetsbevarande åtgärder var ålder vid diagnos, utbildning och barnönskan

signifikanta (tabell 3). Det var nästan 3 gånger större chans att en kvinna fått information om FP om hon var ≤ 35 år vid diagnos jämfört med om hon var > 35 år gammal. Det var något mer troligt att en kvinna fått information om FP om hon hade universitetsutbildning och barnönskan före diagnos. Om kvinnan hade barn sedan tidigare hade inget samband med FP-information.

Tabell 3. Logistisk regressionsanalys som identifierar variabler associerade med att ha mottagit fertilitetsinformation

| | Erhållen information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten | | Erhållen information om FP | |
|---|---|---|---|---|
| Variabler | Oddskvot | 95% Cl | Oddskvot | 95% Cl |
| Antal personer i modellen | 176 | | 176 | |
| Ålder vid diagnos | | | | |
| > 35* | | | | |
| ≤ 35 | 2.02 | 0.87-4.72 | 2.80[b] | 1.37-5.70 |
| Universitetsutbildning | | | | |
| Nej* | | | | |
| Ja | 3.05[b] | 0.16-0.69 | 2.04[a] | 0.25-0.98 |
| Barn vid diagnos | | | | |
| Ja* | | | | |
| Nej | 1.84 | 0.63-5.41 | 1.67 | 0.71-3.96 |
| Barnönskan före diagnos | | | | |
| Nej* | | | | |
| Ja | 2.56[a] | 0.17-0.92 | 3.37[c] | 0.15-0.60 |

*Referenskategori:
[a]p<.05
[b]p<.01
[c]p<.001

# Diskussion

## Metoddiskussion

Vid tvärsnittsstudier kan data samlas in från deltagarna en gång under vald tidsperiod (Henricson, 2017) och därför är denna studiedesign lämplig för att svara på studiens syfte. Då studien var populationsbaserad, är en styrka att nationella kvalitetsregistret för bröstcancer användes. Detta kvalitetsregister tillät en hög sensitivitet då det innehöll data av hög kvalitet om den population studien syftade till att mäta och tillät identifiering av näst intill alla bröstcancerfall hos kvinnor i åldrarna 18-39 år under önskad tidsperiod. Enligt Henriksson (2017) är det viktigt att göra urvalet på den population som representerar det fenomen som skall studeras. Då kan urvalet av en population representera en större population.

Svarsfrekvensen på enkäten var 60%, vilket är acceptabelt jämfört med liknande studier. Traditionellt sett ses en svarsfrekvens över 70-75% som acceptabel (Henricson, 2017). Ett högre deltagande hade därför varit önskvärt. En bortfallsanalys på deltagarna är sedan tidigare gjord, se Ljungman et al. (2018). Den visade ingen statistisk skillnad gällande ålder och behandling hos de som inte svarade på enkäten är jämfört med de som svarade på enkäten. En skillnad som

identifierades var att fler som inte svarade hade metastaser (7 stycken) jämfört med de som svarade på enkäten (2 stycken). I enlighet med Henricson (2017) menar författarna till föreliggande studie att slutsatsen kan dras att bortfallet inte har påverkat studien negativt i alltför stor utsträckning då denna grupp inte skiljer sig från deltagarna. Därmed är detta en representativ grupp och att det inte skiljer sig mellan grupperna stärker studiens generaliserbarhet och externa validitet. Vidare kan inte selektionsbias uteslutas relaterat till andra bakgrundsfaktorer om ej ingått i studien (Polit & beck, 2016). I de frågor som analyserats från enkäten i denna studie var interna bortfallet 0,5%-3%, och bör därför inte påverka resultatet avsevärt.

En styrka i studien är att enkäten skapades av erfarna forskare. Enkäten har således så kallat överensstämmelsevaliditet, vilket innebär att ett antal experter är överens om att mätinstrumentet har validitet (Olsson & Sörensen, 2011). Någon form av slumpmässig variation vid mätningar ses hos i princip alla mätinstrument (Henricson, 2017). Eftersom enkäten innehåller konkreta frågor med svarsalternativ som ja/nej och inte öppna frågor är detta en styrka och ökar studiens validitet. En begränsning vid enkätstudie är att det är svårt att få information om annat än det svarsalternativen som anges i enkäten. Genom att en enkätundersökning gjordes, inkluderades fler deltagare än vad som hade varit möjligt i till exempel intervjustudie. Detta är en styrka då resultatet bygger på en bredare population. En svaghet med studien är att datainsamlingen skedde 1,5-2,5 år efter att kvinnorna fått sin bröstcancerdiagnos. En svaghet i studien är att resultatet innehåller kvinnans subjektiva uppfattning av att ha fått information måste faktorer som glömska tas i beaktning vid läsning av föreliggande studies resultat, varför recall bias inte kan uteslutas. Studien har god validitet då enkäten mäter det den avser att mäta, det vill säga hur många som uppgett att de fått information om fertilitet och FP. Validiteten kan mätas på olika sätt, exempelvis är det få deltagare som angett svarsalternativet “vet ej”, och validiteten kan därför anses som hög i enlighet med Olsson & Sörensen (2011).

Deskriptiv statistik användes till att organisera och sammanfatta det insamlade materialet (Henricson, 2017). Efter Chi-2-test utfördes en logistisk regressionsanalys, denna analysmetod i jämförelse med chi-2-test är att regressionsanalys tar hänsyn till flera oberoende variabler samtidigt och ger ett säkrare resultat vilket är en styrka i denna studie. Variabeln universitetsutbildning var nära signifikans i chi-2-testet och togs med i regressionsanalysen. Detta för att deltagare föll bort i regressionen eftersom alla frågor som ingick i analysen måste besvaras, vilket kan ha påverkat signifikansen. Med tanke på att författarna till föreliggande studie anser att mätinstrumentet har god validitet då det mäter det den avser mäta på en representativ grupp, anser författarna att studien går att upprepa vilket styrker studiens reliabilitet. Metoddelen i föreliggande studie har noggrant

beskrivits, vilket Henricson (2017) menar även det möjliggör för upprepning av studien vilket ökar dess reliabilitet.

## Resultatdiskussion

Huvudresultatet i denna studie var att 75% av kvinnorna med bröstcancerdiagnos uppgav att de fått information om cancern eller behandlingens påverkan på fertiliteten, medan 56% uppgav att de fått information om FP. Vid universitetsutbildning och barnönskan ökade sannolikheten för att få information om behandlingens påverkan på fertiliteten. Ålder ≤ 35 år, universitetsutbildning och barnönskan ökade sannolikheten att få information om FP.

I jämförelse med den populationsbaserade svenska studien av Armuand et al. (2012) där 245 kvinnor med bröstcancerdiagnos tillfrågades om de fått information från vården om behandlingens påverkan på fertiliteten, har den procentuella andelen stigit från 46% (2003-2007) till föreliggande studies resultat på 75% (2014-2015). Ökningen av information kan bero på att de första vetenskapligt baserade riktlinjerna om FP publicerades först år 2006 av Lee et al. (2006). Det innebär att vetenskapliga riktlinjer precis hade publicerats när deltagarna i Armuand et al. (2012) kom i kontakt med vården. Riktlinjerna är amerikanska vilket kan ha bidragit med en förlängd implementeringsperiod och därför möjligtvis bidrog till lågt antal informerade i Armuand et al. (2012). I Sverige används amerikanska riktlinjer och som tidigare nämnt ett nationellt vårdprogram för bröstcancer (Regionala cancercentrum, 2018). I det nationella vårdprogrammet beskrivs fertilitet i ett stycke som finns med under “riktlinjer” i detta arbete. Det står beskrivet i barnmorskans kompetensbeskrivning (Kompetensbeskrivning för legitimerad barnmorska, 2018) att barnmorskan kritiskt ska reflektera över befintliga rutiner och vid behov initiera och medverka till förändring. En annan anledning till att det fortfarande inte är alla som får information skulle kunna vara att det står varken i de svenska eller i de uppdaterade amerikanska riktlinjerna av Oktay et al. (2018) om vem som bär huvudansvaret för att ta upp och diskutera fertilitet och FP, utan att all vårdpersonal ska ta upp detta. Det står inte beskrivet hur och när informationen bör ges för att på bästa sätt nå fram till patienten. I resultatet från föreliggande studie visades att information till största del kom från läkare medan sjuksköterskor och annan vårdpersonal stod för en mindre andel. Resultatet skulle kanske varit mer entydigt om det fanns tydligt beskrivet vem som bär ansvaret för att förmedla denna typ av information. Vi menar att med otydliga riktlinjer är det lättare att frånsäga sig det professionella ansvaret för en uppgift, vilket reflekteras över i litteraturen som oklara roller i det multidisciplinära teamet (Panagiotopoulou., 2015). En annan orsak till att en andel kvinnor uppgav att de inte fått fertilitetsrelaterad behandlingsinformation, skulle kunna vara att de inte kommer ihåg att de fått

information. Som tidigare beskrivits i bakgrunden upplevs informationen som överväldigande och svår att processa i samband med cancerdiagnos. Ett hjälpmedel skulle kunna vara skriftlig information. I föreliggande studies resultat var det få som fick en folder vilket även sågs i Armuand et al. (2012). I en retrospektiv tvärsnittsstudie av Kelvin et al. (2016) gjordes interventioner för att förbättra patientens upplevelse av information om fertilitet och FP. En intervention var att deltagarna fick skriftlig information och av de 320 kvinnorna som medverkade i studien ansåg 99% att den skriftliga informationen var värdefull. En annan intervention var att deltagarna fick träffa en sjuksköterska, specialist inom fertilitet. Vidare bidrog det till signifikant högre tillfredsställelse med information om FP och hjälp i den beslutsfattande processen. Författarna till föreliggande studie menar att det viktiga inte är vem som ger information utan att informationen ges. Riktlinjerna bör beskriva vem som står ansvarig för att ge information, när den ska ges samt hur den ska ges.

Även information om FP har ökat i jämförelse med Armuand et al., (2012) från 9% till denna studies resultat på 56%. Trots den tydliga ökningen är det fortfarande nära hälften av deltagarna i denna studie som inte fått information eller inte minns att de fått information om FP. Vad detta kan beror på kan ha flera förklaringar. Författarna till föreliggande studie menar att en slutsats som kan dras utifrån studiens resultat och resultatet i Armuand et al. (2012) är att om deltagarna inte får fertilitetsrelaterad behandlingsinformation, är sannolikheten ännu lägre att få information om FP. En annan orsak skulle kunna vara att procentandelen kvinnor i fertil ålder som drabbas av bröstcancer är förhållandevis liten i jämförelse fertila kvinnor med andra cancerdiagnoser. I Armuand et al. (2012) visar statistiken att exempelvis kvinnor i fertil ålder diagnostiserade med leukemi fick mer fertilitetsrelaterad behandlingsinformation och information om FP än kvinnor med bröstcancerdiagnos. Det kan då bli svårt att skapa rutiner, då vårdpersonal inte möter de här kvinnorna i lika stor utsträckning som vid andra diagnoser. En annan orsak till att det fortfarande är en stor andel kvinnor med bröstcancerdiagnos som inte får information om FP kan vara att det helt enkelt saknas kunskap och erfarenhet. Det i sin tur kan göra att vårdpersonal känner sig obekväm med att ta upp ämnet. I en Holländsk studie av Krouwel et al. (2017) där 431 onkologisjuksköterskor tillfrågades om FP, framkom att många ansåg att de saknade kunskap om FP och att de inte alltid tog upp diskussionen med patienter. Anledningen till att de inte startade en diskussion var kopplat till just kunskapsbrist, dålig prognos för patienten och tidsbrist. Detta överensstämmer med forskning sett i litteraturöversikten av Panagiotopoulou et al. (2015) där kunskapsbrist också tas upp.

Språkbarriärer har tidigare visat sig vara en påverkande faktor i samtal om FP (Panagiotopoulou et al., 2015). Ett positivt resultat i föreliggande studies chi-2-test var att födelseland inte verkade vara

relaterat till att få fertilitetsrelaterad behandlingsinformation och information om FP. Det skulle kunna bero på ökad kunskap och bättre förutsättningar i vården att bemöta ett mångkulturellt samhälle. Inte heller partner hade signifikans i chi-2-testet. I tidigare studier (Daly et al., 2016) framkom att vårdgivare var mindre benägna att ta upp FP med kvinnor utan partner, medan det inte hade betydelse för att få information i föreliggande studie. En orsak skulle kunna vara att samhällets syn på traditionell familjesammansättning har förändrats. Påståendet stärks genom de lagändringar som genomförts, bland annat i april 2016 då ändring i föräldrabalken gjordes där det blev möjligt för ensamstående kvinnor att bli förälder genom assisterad befruktning (Sveriges riksdag, 2016).

I regressionsanalysen framkom även att gällande FP-information var det nästan 3 gånger större sannolikhet att en yngre kvinna skulle få information. Det kan spekuleras i vad detta beror på. En orsak skulle kunna vara att yngre kvinnor skattar fertilitet högre än äldre kvinnor gör. En studie (Thewes et al., 2005) med 275 unga kvinnor med bröstcancer som kartlade deras behov av fertilitetsrelaterad behandlingsinformation, visade att ålder var av betydelse. Yngre kvinnor hade signifikant större sannolikhet att gradera fertilitetsrelaterad behandlingsinformation som extremt viktig. Denna studie är 14 år gammal men resultatet skulle kunna ses som relevant än idag. Möjligtvis är yngre kvinnor mer angelägna om fertilitet och tar själva upp det, eller antar vårdpersonal att en ung kvinna är i större behov av fertilitetsrelaterad behandlingsinformation. En anledning till att det var lägre sannolikhet att äldre kvinnor fick information om FP skulle kunna vara att kvinnor > 35 år som får endokrin behandling (Tamoxifen) rekommenderas att inte bli gravida under den 5-10 år långa behandlingsperioden (Nilbert, 2013). En annan bidragande faktor skulle kunna vara att behandlingen bidrar med svårigheter i att få FP och assisterad befruktning då kvinnorna vid avslutad behandling är 40-45 år och då kan anses vara för gamla. Vidare har sjukhusen som exempelvis Karolinska sjukhuset generella grundkrav för FP och assisterad befruktning, vilket också kan ha bidragit till mindre benägenhet att få information då kvinnan måste vara < 40 år vid FP finansierad av offentliga sektorn, enligt regler för fertilitetsbevarande åtgärder (Karolinska universitetssjukhuset, 2018). I föreliggande studies regressionsanalys föll däremot inte ålder ut som signifikant i relation till fertilitetsrelaterad behandlingsinformation. Att vara kvinna ≤ 35 är alltså inte i sig avgörande för att få information, utan beror på någon annan faktor. Troligtvis hade yngre kvinnor i föreliggande studie oftare barnönskan, vilket också indikeras av den sociodemografiska data som visar att 56% av kvinnor ≤ 35 hade barnönskan medan 27% av kvinnorna > 35 hade barnönskan.

I regressionsanalysen framkom att barnönskan innan cancerdiagnos, ökade chanserna något för att få både information om cancern eller behandlingens påverkan på fertilitet och också för att få

information om FP. Vården riskerar alltså att endast de som kommunicerat ett behov får information om att fertiliteten kan påverkas, något som alla borde få veta. Det finns även risk att de som inte uttryckt en önskan om barn före diagnos, senare ångrar sig. I en populationsbaserad enkätstudie (Armuand, Wettergren, Rodriguez-Wallberg & Lampic, 2014) tillfrågades 484 kvinnor och män diagnostiserade med cancer 3-7 år efter diagnos, om deras syn på barnönskan hade förändrats. Det visade sig att var sjätte person som inte uttryckt barnönskan före diagnos, hade senare ändrat uppfattning och önskade barn. Armuand et al. (2014) reflekterar över hur främst unga kvinnor som är barnlösa vid diagnos, kan komma att ändra sig och att all vårdpersonal därför borde ha en medvetenhet kring detta.

Utbildning föll ut signifikant i denna studies regressionsanalys. Det var något mer troligt att en kvinna i studien fick information om hon hade universitetsutbildning, vid både fertilitetsrelaterad behandlingsinformation och information om FP. Det går inte att utesluta att en del kvinnor i studien hade viss förkunskap i ämnet, medan en del inte hade det. Sambandet kan bero på att med utbildning kommer kunskap, och med kunskap innehas större möjligheter att också efterfråga vård.

## Konklusion och klinisk implikation

Denna studie visar brister i informationsöverföringen av fertilitetsrelaterad behandlingsinformation och framförallt gällande information om FP till kvinnor som fått en bröstcancerdiagnos. Jämfört med tidigare forskning (Armuand et al., 2012) hade dock informationsgivandet ökat med 29 procentenheter vad gäller fertilitetsrelaterad behandlingsinformation. Resultaten visade att utbildning och barnönskan var signifikanta i relation till om deltagarna fått information. Det var 3 gånger mer troligt att en kvinna fått fertilitetsrelaterad behandlingsinformation om hon hade universitetsutbildning och något mer troligt om hon hade barnönskan före diagnos. FP-information hade ökat med 46 procentenheter. Olika faktorer hade samband med om information gavs, såsom ålder. Kvinnor ≤ 35 år hade störst chans att få information om FP. Det var något mer troligt att en kvinna fått information om FP om hon hade universitetsutbildning och barnönskan före diagnos.

Fertilitet i samband med cancer anser vi borde tas upp i barnmorskeutbildningen då vi kommer att möta unga kvinnor i fertil ålder med cancerdiagnos. Komplexiteten som uppstår när fertila kvinnor får cancer gör att vi tycker det är lämpligt att till exempel en barnmorska med övergripande ansvar för fertilitet och sexualitet finns att tillgå där kvinnorna kommer i kontakt med vården. Ett nära samarbete i det multidisciplinära teamet behövs. På så sätt kan anpassad information ges till kvinnorna för ökad delaktighet och möjliggöra för informerade val gällande FP. Informationen bör

förslagsvis ges både muntligt och skriftligt i alla steg av vårdkedjan till alla patienter i reproduktiv ålder. Slutligen innehåller föreliggande studie information om hur stor andel som fått fertilitetsrelaterad information och information om FP av kvinnor diagnostiserade mellan år 2014-2016. På grund av den ständiga utvecklingen i vården är resultatet inte helt överförbart på den nuvarande situationen bland fertila kvinnor diagnostiserade med bröstcancer. Vidare forskning behövs för att studera informationsöverföringen hos patientgrupper med andra cancerformer än bröstcancer. Den fortsatta forskningen kan även innebära att studera hur stor andel män som får fertilitetsrelaterad behandlingsinformation och information om FP i jämförelse med när studien av Armuand et al. (2012) gjordes och vilka faktorer som påverkar informationsöverföringen idag.

# Referenslista

Armuand, G. M., Rodriguez-Wallberg, K., Wettergren, L., Ahlgren, J., Enblad, G., Höglund, M., & Lampic, C. (2012). Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 30*(17), 2147-53. doi: 10.1200/JCO.2011.40.6470

Armuand G. M., Wettergren, L., Rodriguez-Wallberg, K., & Lampic, C. (2014). Desire for children, difficulties achieving a pregnancy, and infertility distress 3 to 7 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer, 22,* 2805–2812. doi: 10.1007/s00520-014-2279-z

Daly, C., Micic, S., Facey, M., Speller, B., Yee, S., Kennedy. D, E., … Baxter. N, N. (2019). A review of factors affecting patient fertility preservation discussions & decision-making from the perspectives of patients and providers. *European Journal of Cancer Care, 29*(1), 1-11. doi: 10.1111/ecc.12945

Emilsson, L., Lindahl, B., Köster, M., Lambe, M., & Ludvigsson, J-F. (2015). Review of 103 Swedish healthcare quality registries. *Journal of internal medicine, 277*(1), 94-136. doi: 10.1111/joim.12303

Henricson, M. (red.) (2017). *Vetenskaplig teori och metod: från idé till examination inom omvårdnad*. (Andra upplagan). Lund: Studentlitteratur AB.

Karolinska universitetssjukhuset. (2018). Regler- fertilitetsbevarande åtgärder. Hämtad 2019-02-27 från https://www.karolinska.se/for-patienter/alla-mottagningar-och-avdelningar-a-o/tema-barn-och-kvinnosjukvard/gynekologi-och-reproduktionsmedicin/ofrivillig-barnloshet/reproduktionsmedicin-novum-huddinge/regler---fertilitetsbevarande-atgarder

Karolinska sjukhuset. (2018). Regler och grundkrav- Assisterad befruktning (IVF/ICSI). Hämtad 2019-02-27 från https://www.karolinska.se/for-patienter/alla-mottagningar-

och-avdelningar-a-o/tema-barn-och-kvinnosjukvard/gynekologi-och-reproduktionsmedicin/ofrivillig-barnloshet/reproduktionsmedicin-novum-huddinge/vantelista-och-kotid/

Kelvin, J. F., Thom, B., Benedict, C., Carter, J., Corcoran, S., Dickler, M. N., … Goldfarb, S. B. (2016). Cancer and Fertility Program Improves Patient Satisfaction With Information Received. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 34*(15), 1780–1786. doi:org/10.1200/JCO.2015.64.5168

Krouwel, E. M., Nicolai, M. P., Steijn-van Tol, A.Q., Putter, H., Osanto, S., Pelger, S.C., & Elzevier, H.W. (2017). Fertility preservation counselling in Dutch oncology practice: Are nurses ready to assist physicians. *European Journal of Cancer Care, 26*(6). doi:10.1111/ecc.12614

*Lag om etikprövning av forskning som avser människor* (2003:460). Hämtad från riksdagens webbplats: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling

Lee, S.J., Schover, L.R., Partridge, A. H., Patrizio, P., Wallace, W. H., Hagerty, K.,... Oktay,K. (2006). American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology, 24*(18), 2917-31. doi:10.1200/JCO.2006.06.5888

Ljungman, L., Ahlgren, J., Petersson, L-M., Flynn, K., Weinfurt, K., Gorman, J., Wettergren, L., & Lampic, C. (2018). Sexual dysfunction and reproductive concerns in young women with breast cancer: Type, prevalence, and predictors of problems. *Psycho-Oncology, 27*(12), 2770-2777. doi:org/10.1002/pon.4886

Micaux Obol, C., Armuand, G. M., Rodriguez-Wallberg, K. A., Ahlgren, J., Ljungman, P., Wettergren, L., & Lampic, C. (2017). Oncologists and hematologists' perceptions of fertility-related communication – a nationwide survey. *Acta Oncologica, 56*(8), 1103-1110. doi:org/10.1080/0284186X.2017.1310394

Nilbert, M. (2013). *Klinisk onkologi* (1. uppl.) Lund: Studentlitteratur.

O'Donoghue, C. P., Quinn, G. C., & Lee, M. (2017). Fertility Preservation in Breast Cancer. *Southern Medical Journal, 110*(10), 621-626. doi:10.14423/SMJ.0000000000000704

Oktay, K., Harvey, B. E. Partridge, A. H., Quinn, G.P., Reinecke, J., Taylor, H. S., …Loren, A. W. (2018). Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 36*(19), 1994-2001. doi:org/10.1200/JCO.2018. 78.1914

Olsson, H. & Sörensen, S. (2011). *Forskningsprocessen: kvalitativa och kvantitativa perspektiv.* (3., uppl.). Stockholm: Liber.

Panagiotopoulou, N., Ghuman, N., Sandher, R.., Herbert, M., Stewart, J. A. (2015). Barriers and facilitators towards fertility preservation care for cancer patients: a meta-synthesis. *European Journal of Cancer Care, 27*(1), 1-15. doi:10.1111/ecc.12428

Polit, D. F., & Beck, C. T. (2016). *Nursing research : generating and assessing evidence for nursing practice* (10., uppl.). Philadelphia: Wolters Kluwer.

Regionala cancercentrum (2018). *Nationellt vårdprogram bröstcancer* (978-91-87587-75-7). Stockholm Gotland: Regionala cancercentrum

Rodriguez-Wallberg, K. A., & Oktay, K. (2010). Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology, 53*(4), 753-762. doi:10.1097/GRF.0b013e3181f96e00

Rodriguez-Wallberg, K., & Oktay, K. (2013). Fertility preservation in young breast cancer patients: Addressing individual patient needs. *Breast Cancer Management, 2*(2), 135-147. doi:org/10.2217/bmt.12.68

Socialstyrelsen. (2016). Statistikdatabas för cancer. Hämtad 2018-12-01 från http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer

Svenska Barnmorskeförbundet. (2018). *Kompetensbeskrivning för legitimerad barnmorska*. Hämtad från https://storage.googleapis.com/barnmorskeforbundet-se/uploads/2018/05/Kompetensbeskrivning-for-legitimerad-barnmorska-Svenska-Barnmorskeforbundet-2018.pdf

Sveriges riksdag. (2016). *Assisterad befruktning för ensamstående kvinnor*. Hämtad 2019-02-27 från https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/arende/betankande/assisterad-befruktning-for-ensamstaende-kvinnor_H301SoU3/html

Thewes, B. B., Meiser, A., Taylor, K. A., Phillips, S., Pendlebury, A., Capp, D., … Friedlander M.L. (2005). Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 23*(22), 5155–5165. doi:org/10.1200/JCO.2005.07.773

United Nations Human Rights, office of the high commissioner. (2018). *Your health, your choice, your rights: International and regional obligations on sexual and reproductive health and rights.* Hämtad från https://www.ohchr.org/Documents/Issues/Women/OHCHRFactsheetYourHealth.pdf

Ussher, J. M., Parton, C., & Perz, J. (2018). Need for information, honesty and respect: patient perspectives on health care professionals communication about cancer and fertility. *Reproductive Health. 14*(1). doi:10.1186/s12978-017-0441-z

World Medical Association. (1964). *WMA Declaration of Helsinki- Ethical principles for medical research involving human subjects*. Hämtad från: file://cbn-nah2.cb.ad/Homedirectory$/kargrah17/Downloads/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects.pdf

# Bilaga

## Vill du delta i forskningsstudien ”Fex-Can - fertilitet och sexualitet efter cancer”

***Vad är syftet med studien?***
Behandling för cancer kan i en del fall medföra att förmågan att få barn påverkas negativt. Vi har begränsade kunskaper om hur unga som genomgått cancerbehandling påverkas av tankar kring förmågan att få barn. Man vet också ganska lite om hur cancer inverkar på sexualliv. Syftet med studien är att undersöka oro kring den fertila förmågan och sexuella problem hos unga personer som genomgått cancerbehandling.

***Varför tillfrågas du?***
Du får denna förfrågan eftersom du är i fertil ålder och diagnostiserades med cancer för ungefär ett år sedan. Vi har fått dina kontaktuppgifter via tumörregister vid något av landets sex Regionala Cancercentrum.

***Vad innebär det att delta i studien?***
Att delta i studien innebär att du besvarar en enkät som handlar om din hälsa och livssituation, samt olika aspekter kring att vilja ha biologiska barn och sexualliv. En del av frågorna kan upplevas som intima och känsliga. Du deltar i studien genom att fylla i den bifogade pappersenkäten och skicka tillbaka den i svarskuvertet. Vid ett deltagande kommer vi också att hämta medicinska uppgifter om din behandling från nationella kvalitetsregister. Din medverkan i studien är helt frivillig och du kan när som helst och utan närmare förklaring avbryta deltagande utan att det påverkar ditt nuvarande eller framtida omhändertagande inom vården. De som har mycket oro och besvär kan också få hjälp med att kontakta sin ansvariga klinik eller få råd om vart man kan vända sig för att få stöd.

***Hur behandlas dina uppgifter?***
Dina svar och dina resultat kommer att behandlas så att obehöriga inte kan ta del av dem. Svaren kommer att kopplas till ett kodnummer och, tillsammans med övriga deltagares svar, matas in och bearbetas i dator. En separat lista där detta kodnummer kan kopplas till identifierande uppgifter om dig kommer att förvaras inlåst. Resultaten från studien kommer att presenteras i vetenskapliga sammanhang och på ett sätt så att ingen enskild person kan identifieras. Om du vill ta del av studiens resultat är du välkommen att kontakta den som är ansvarig för studien. Tillstånd för genomförande av studien är inhämtat från Etikprövningsnämnden i Stockholm. Personuppgiftsansvarig är Karolinska Institutet; enligt personuppgiftslagen (1998:204) har du rätt att en gång per år utan kostnad få ta del av de uppgifter om dig som hanteras och vid behov få eventuella fel rättade. Kontaktperson för detta är Claudia Lampic (se nedan).

***Vem är ansvarig för studien?***
Ansvariga för den här studien är docenterna Claudia Lampic och Lena Wettergren vid

Karolinska Institutet. Om du har frågor kring studien är du välkommen att kontakta oss.

Claudia Lampic
Docent, leg. psykolog
claudia.lampic@ki.se
08-524 88 661
Inst. neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle
Karolinska Institutet

Lena Wettergren
Docent, leg. Sjuksköterska
lena.wettergren@ki.se
08-524 83 650
Inst. neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle
Karolinska Institutet