

# DAPHO rekommandationer for fertilitetsbevarende foranstaltninger hos drenge og unge mænd før behandling med højdosis kemoterapi og/eller bestråling

Arbejdsgruppe: Sascha Wilk Michelsen, Christine Dahl, Henrik Hasle, Louise Tram Henriksen, Michael Callesen og Kaspar Sørensen.

## **Baggrund**

Kemoterapi og bestråling er centrale komponenter i behandling af maligne og visse ikke-maligne hæmatologiske sygdomme. I løbet af de seneste årtier har forbedret behandling af disse sygdomme medført en betydelig øgning i antallet af langtidsoverlevende<sup>1,2</sup>. Som en konsekvens heraf, er et stigende antal af unge voksne konfronteret med de senfølger som behandling med højdosis kemoterapi og bestråling kan medføre<sup>3</sup>.

Nedsat fertilitet er en af de hyppigt forekommende senfølger efter cytotoxisk behandling i barndommen med en forekomst på omkring 30%<sup>3</sup>. Risikoen er størst efter behandling med højdosis alkylende kemoterapi og testikelbestråling, men er også betydelig efter behandling med højdosis Cisplatin<sup>4</sup>. For både kemoterapi og bestråling gælder det at jo større kumulativ dosis des større er risikoen for infertilitet. I SJLIFE studiet<sup>5</sup> fandt man at risikoen for oligo- eller azospermi var 10% hos patienter behandlet med en cyclofosfamid ækvivalent dosis (CED) på mindre end 4 g/m<sup>2</sup>, mens risiko ved CED på mere end 4 g/m<sup>2</sup> var 62%. Odds Ratio (OR) for azospermi var 1.22 for hver øgning i CED på 1 g/m<sup>2</sup>. Lignende resultater for kumulativ effekt er fundet for testikelbestråling med OR på 1.23 for hver øgning i bestråling på 1 Gy<sup>6</sup>.

Den største forekomst af sub- og infertilitet ses hos overlevende efter hæmatopoietisk stamcelle transplantation (HCT) i barndommen. I et dansk-finsk studie af 98 mænd stamcelletransplanteret i barndommen for både maligne og ikke-maligne hæmatologiske sygdomme havde 69% azospermi efter median followup på 18 år efter HCT<sup>6</sup>. Forekomsten af azospermi var 40% hos patienter behandlet med alkylende kemoterapi alene og 75% hos alle der var behandlet med helkropsbestråling (10-12 Gy) uden afdækning af gonaderne. Alle patienter uafhængig af diagnose behandlet med mere end 12 Gy testikelbestråling var infertile. Risikoen for azospermi efter alkylende kemoterapi alene var sammenlignelig med lav-dosis bestråling (2 Gy og helkropsbestråling med gonade-afdækning), men signifikant lavere sammenlignet med helkropsbestråling uden afdækning af gonaderne (OR = 4.6)<sup>6</sup>.

Fertilitetsbevarende foranstaltninger for pubertale, post-pubertale unge og voksne mænd anvendes rutinemæssigt i klinikken i form af kryopræserving af levende spermatozoer (sædceller). For præ-pubertale drenge i risiko for infertilitet er den eneste mulige strategi kryopræserving af immaturt testikelvæv. I løbet af de seneste årtier er der gjort betydeligt fremskridt i forsøget på at kunne anvende immaturt testikelvæv til reetablering af spermatogenese, men må fortsat betegnes som eksperimentelt<sup>7</sup>.

## **Mandlig pubertets udvikling**

Hos normale drenge, starter puberteten omkring 11-12 års-alderen med vækst af testiklerne til > 3 ml. Derefter følger vækst af penis, pubis- og axilbehåring og som noget af det sidste går stemmen i overgang. Det tager omtrent 2-3 år at nå igennem alle faserne. I blodet stiger gonadotropinerne (follikel stimulerende hormon [FSH] og luteiniserende hormon [LH]) og testosteron bliver målelig. Inhibin B lægger sig op i et niveau omkring 100-300 pg/ml.<sup>8,9</sup>

Manglende pubertets udvikling (udeblivelse af testikelvækst til >3 ml efter 14 årsalderen) eller manglende progression af puberteten (normal voksen testikelvækst er 15-25 ml) og manglende virilisering er normale kliniske tegn på sygdom i testiklerne.<sup>8,10</sup> Da de testosteron-producerende Leydig celler er mere resistente end det germinale epithel overfor kemoterapi og bestråling, vil der fortrinsvis ses spontan pubertet samtidig med infertilitet. I de tilfælde ses forhøjet FSH, lav inhibin B, oligo- eller azospermi, og nedsat testikelvækst (testikelvolumen omkring 8-10 ml). LH vil være

grænseforhøjet og testosteron normal til lidt lav. Hvis der er givet kemoterapi eller bestråling der går udover Leydig cellerne resistens vil testosteron være meget lav til umålelig og LH vil været betydeligt forhøjet.<sup>11-15</sup>

Efter en del år kan man se at sædkvalitet bliver bedre. Dette kaldes spermatogenic recovery. Dette sker hvis en rest af de spermatogone stamceller har overlevet efter den cytotoxiske behandling. De spermatogone stamceller har nemlig evnen til at genetablere spermatogenese efter en variable azospermi-periode så længe de germinale stamceller ikke er total depleteret.<sup>12,14</sup>

Når det drejer sig om kemoterapi og helkropsbestråling er det primær testiklerne der er beskadiget, men direkte kranie bestråling kan give den modsatte virkning nemlig tidlig pubertet (pubertas præcox) eller helt ophør af den centrale pubertet dvs. gonadotropin insufficiens. Dette kan ses ved stråledoser på 35-45 Gy. Biokemisk vil dette enten give en stigning i gonadotropinerne og testosteron før 9 års-alderen (pubertas præcox) eller manglende gonadotropinstigning ved puberteten. Patienter med gonadotropin insufficiens kan med hormon substitution opnå at producere sædceller såfremt de har normale testikler.<sup>16</sup>

### **Risikostratificering og rekommandationer**

Risikoen for infertilitet stiger med den kumulativ dosis af både alkylende kemoterapi, platinoler og testikulær bestråling. Der er ikke evidens for at kombination med lav dosis bestråling og alkylende kemoterapi øger risikoen for infertilitet. Nedsat fertilitet og azospermi ses efter eksposition for CED > 4 g/m<sup>2</sup>. Der er dog ingen grænseværdi for CED hvor under der med sikkerhed ikke ses påvirket fertilitet. Patienter behandlet med kemoterapi alene ser ikke ud til at have Leydig celle skade med behov for testosteron substitution.

Ved testikulær bestråling helt ned til 0,1 Gy kan der ses forbigående nedsat fertilitet, mens længerevarende nedsat fertilitet og øget risiko for permanent infertilitet kan ses ved bestråling af testiklerne på 2-4 Gy. Alle patienter der har fået testikulær bestråling >12 Gy er infertile og >16 Gy har Leydig celle skade med behov for testosteron substitution. Leydig celle skade ses ved lavere bestrålings dosis for præ-pubertale drenge end for voksne mænd.<sup>6,15,17</sup>

I henhold til den samlede strålemængde og kumulerede alkylende kemoterapi og platinoler kategoriseres risikoen for infertilitet enten som værende høj eller lav. Hvis patienterne ikke har fået alkylende kemoterapi, platinoler eller testikulær bestråling er der ikke risiko for infertilitet.

Nedenstående risikostratificering for infertilitet hos drenge og unge mænd efter kemoterapi og bestråling er baseret på de mest opdaterede internationale rekommandationer fra PanCareLIFE consortium og The international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group<sup>17,18</sup>.

#### **Høj risiko for infertilitet:**

Testikulær bestråling > 8 Gy  
Cyklofosfamid ækvivalent dosis > 4000 mg/m<sup>2</sup>  
Cisplatin > 500 mg/m<sup>2</sup>  
Carboplatin > 5000 mg/m<sup>2</sup>  
Bilateral orchidektomi

#### **Lav risiko for infertilitet:**

Testikulær bestråling < 8 Gy  
Cyklofosfamid ækvivalent dosis < 4000 mg/m<sup>2</sup>  
Cisplatin < 500 mg/m<sup>2</sup>  
Carboplatin < 5000 mg/m<sup>2</sup>  
Unilateral orchidektomi

Beregning af den kumulative cyclofosfamid ækvivalente dosis (CED) gøres ved hjælp af nedenstående formel:  
$$\text{CED (mg/m}^2\text{)} = 1.0 (\text{kumulativ cyclofosfamid dosis (mg/m}^2\text{)}) + 0.244 (\text{kumulativ ifosfamid dosis (mg/m}^2\text{)}) + 0.857 (\text{kumulativ procarbazin dosis (mg/m}^2\text{)}) + 14.286 (\text{kumulativ chlorambucil dosis (mg/m}^2\text{)}) + 15.0 (\text{kumulativ BCNU dosis (mg/m}^2\text{)}) + 16.0 (\text{kumulativ CCNU dosis (mg/m}^2\text{)}) + 40 (\text{kumulativ melphalan dose (mg/m}^2\text{)}) + 50 (\text{kumulativ Thiotepa dosis (mg/m}^2\text{)}) + 100 (\text{kumulativ nitrogen mustard dosis (mg/m}^2\text{)}) + 8.823 (\text{kumulativ busulfan dosis (mg/m}^2\text{)}) + 0,1 (\text{kumulativ Treosulfan (mg/m}^2\text{)})$$
<sup>19</sup>.

Treosulfan har erstattet Busulfan i mange konditioneringsregimer forud for HCT. Treosulfans gonadotoksiske effekt er fortsat ikke veldokumenteret, men enkelte studier indikerer favorabel effekt sammenlignet med Busulfan<sup>20</sup>. Korrektionsfaktor for CED er derfor skønnet til 0.1 (kumulativ Treosulfan dosis mg/m<sup>2</sup>).

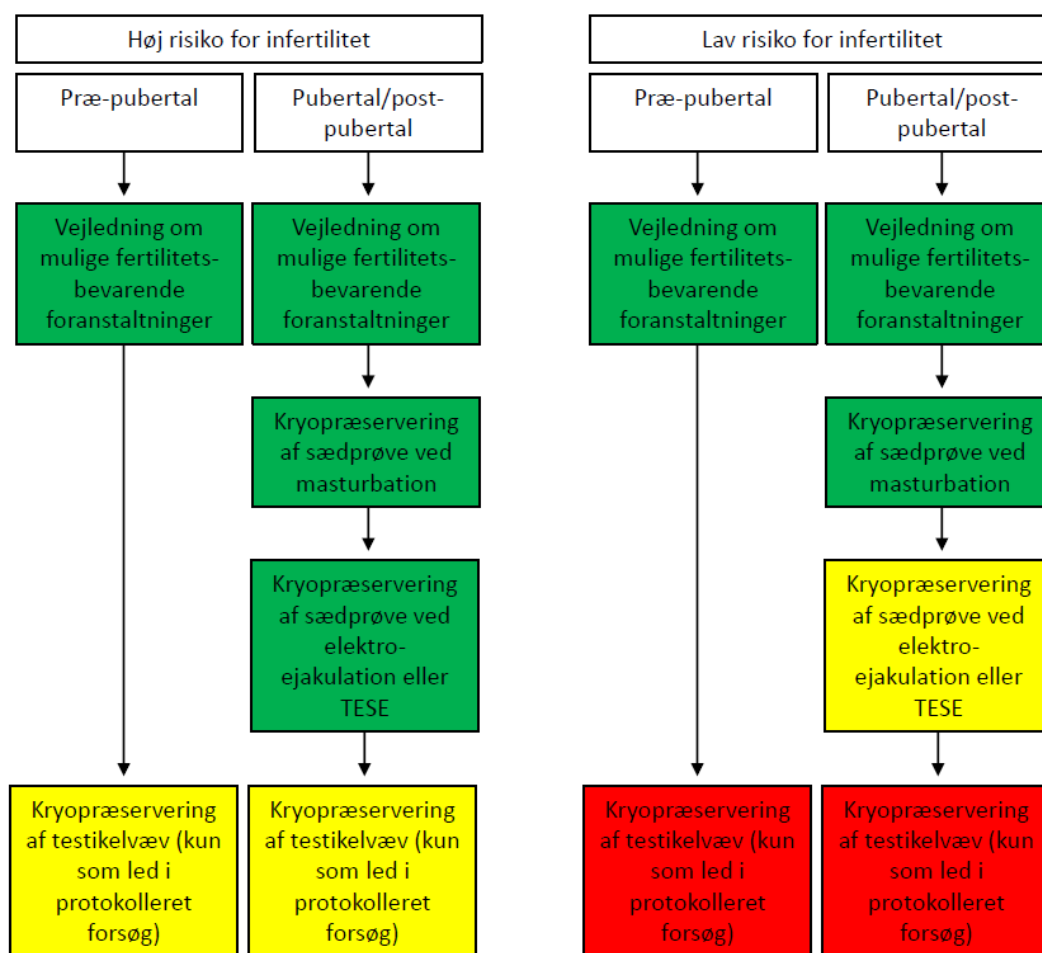
I klinisk praksis betyder det at alle børn behandlet for/med nedenstående bør betragtes som værende i høj risiko for infertilitet efter endt behandling:

- Allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (alle diagnoser – med undtagelse af svær aplastisk anæmi og visse former for svær immundefekt (SCID))
- Autolog stamcelletransplantation (alle diagnoser)
- Sarkomer (Ewing sarkom, osteogent sarkom, rhabdomyosarkom, hepatoblastom)
- Medulloblastom, ependymomer, pineoblastomer og atypisk teratoid rhabdiod tymor (ATRT).
- Non-Hodgkins og Hodgkins lymfom (enkelte protokoller/stadier)

Ovenstående liste er vejledende og vil afhænge af behandlingsprotokol og risikostratificering indenfor den enkelte diagnose. Ved recidiv eller skift i risikostratificering i forbindelse med sygdomsprogression bør indikation for fertilitetsbevarende foranstaltninger revurderes.

*Bilag 1:* Tabel over kumulerede doser af gonadotoksiske stoffer samt CED for aktuelle behandlingsprotokoller for ovenstående grupper

### Flowchart for rekommandationer<sup>17</sup>



Farver repræsenterer styrken af rekommandationen for hver metode baseret på videnskabelig evidens (grøn: stærkt rekommanderet; gul: moderat rekommanderet; rød: Ikke rekommanderet).

Pubertal/post-pubertal defineres i denne sammenhæng som testikelvolumen på > 10 ml (ved orkidometri).

TESE: testikulær sperm ekstraktion.

### **Timing og procedure for kryopræserving**

Fertilitetsbevarende foranstaltninger bør altid vurderes hos patienter der diagnosticeres med kræft og hvor relevant tilbydes til patienterne så tidligt som muligt i forløbet (se nedenfor). For patienter med både maligne sygdomme og benign hæmatologiske sygdomme som skal gennemgå HCT bør fertilitetsbevarende foranstaltninger vurderes og tilbydes inden henvisning og visitation til HCT.

### **Pubertale og post-pubertale drenge**

Det tager omtrent 2-3 måneder for spermatogonier til at blive til modne sædceller. For ikke at kryopræservere sædceller som er beskadiget af cytotoxisk behandling bør man forsøge at få en prøve fra på alle pubertale og post-pubertale drenge inden der bliver givet kemoterapi eller bestråling (CNS, testikler eller TBI). Da det tager ca. 2 måneder at modne sædceller kan prøvetagning godt udsættes en uge anhangig af behandling, det er dog meget afhængig af lokale forhold og lokale retningslinjer om dette er muligt for den individuelle patient. Vi anbefaler at sæddeponering gøres inden kemoterapi startes for alle pubertale og post pubertale drenge, både dem der er i lav og høj risiko for infertilitet.

Drengene skal være minimum genital stadie G3/PH3, og have et testikelvolumen på minimum 8 ml. Der er tre måder hvorpå man kan få prøven indsamlet.

- 1) Prøven kan med fordel laves på sædlaboratoriet i specielle rum der er lavet til formålet. Alternativt kan prøven laves derhjemme eller på en sengestue, men det kræver at man kan nå et sædlaboratorium inden for 1 time og at prøven holdes kropsvarm ved at holde prøven tæt på kroppen efter prøvetagning og under transporten. Sædprøven opfanges på et bæger som udleveres af et sædlaboratorium. Det tilstræbes at der laves 2 sædprøver, optimalt med 2 dages mellemrum. Før nedfrysning af sædprøven vurderes kvaliteten dvs. koncentration, motilitet og morfologi. I mange tilfælde er det sådan at kvaliteten ikke er fuldstændig normal første gang, men der af tidsmæssige årsager (start af kemoterapi) kun er mulighed for én deponering. Sædceller tåler nedfrysning mere eller mindre godt, og man må forvente, at der sker en lille reduktion i antallet af levende sædceller efter optøning.
- 2) Hvis ekspertisen findes på det pågældende sygehus kan sædprøven også leveres ved elektroejakulation, dette anbefales dog kun som mulighed ved høj risiko for infertilitet eller høj recidiv risiko da der er sparsom evidens for om kvaliteten af den producerede sædprøve er høj nok hos pubertale og post pubertale unge med ny diagnosticeret kræft<sup>17</sup>. Ved en gennemgang af litteraturen fra 2014 var kvaliteten af elektroejakulatet af en kvalitet så det kunne fryses høj nok for 45%. De patienter der blev tilbudt elektroejakulation havde mobilitetsvanskeligheder, var tidligt i deres pubertet eller var ikke lykkedes med at lave en sædprøve ved masturbation. Jo, højere patientens testosteron niveau var des større chance for at ejakulatet var af høj nok kvalitet<sup>21</sup>. Elektroejakulation kræves universel anæstesi og foregår ved at der indføres en probe i rektum, og der stimuleres i bølger med en svag strøm i op til 5-10 minutter. Det antegrade ejakulat opsamles, og evt. retrogradt ejakulat udhentes.
- 3) Hvis ekspertisen findes på det pågældende sygehus kan sædprøven også indsamles ved TESE (Testicular Sperm Extraction). TESE kræver et mindre kirurgisk indgreb. Dette anbefales dog kun som mulighed ved høj risiko for infertilitet eller høj recidiv risiko og hvis ingen af ovenstående er mulige, da der er sparsom erfaring hos pubertale/post pubertale unge med ny diagnosticeret kræft og sparsom evidens for kvalitet af sædprøven hos pubertale og postpubertale unge<sup>17</sup>.

Hvis det er ikke lykkedes at indsamle en sædprøve ved ovenstående metoder for en pubertal eller post-pubertal dreng som er i høj risiko for infertilitet, kan han tilbydes testesbiopsi i eksperimentelt regi som er beskrevet nedenstående, hvis der er adgang til et forskningsprojekt.

### **Præ-pubertale drenge**

Kryopræserving af immaturt testikelvæv (testes biopsi) er eneste mulige strategi hos præ-pubertale drenge og foretages optimalt inden kemoterapi startes. Dog er det et krav at der ikke er risiko for metastasering med maligne celler i testesvæv.

Da der er tale om et kirurgisk indgreb med almindelige kirurgiske risici (smerter, blødning, infektion) skal det planlægges i forvejen. Indgrebet foretages af børnekirurg (AUH, OUH eller RH) efter lokale retningslinjer og i fuld anæstesi og prøven transporteres til relevante Reproduktionsbiologisk Laboratorium, hvor den vil blive præpareret og nedfrosset. Efter nedfrysningen vil vævet blive opbevaret i flydende kvælstof, der har en temperatur på minus 196 °C,

hvilket er en temperatur hvor alle biologiske processer er ophørt og hvor vævet kan opbevares i lang tid. Testes biopsier tages ikke i skrivende stund uden for eksperimentelt regi. Samtykke til opbevaring af en testes biopsi kan trækkes tilbage af patienten når som helst hvis det ønskes.

Testis parenchym udtages ved en åben kniv biopsi. Ved en 2-3 cm lang incision i raphe scroti kan man opnå adgang begge testes. Tunica albuginea incidere 3-5 mm sagittalt på testis' forside, hvorefter der bilateralt skarpt udtages en 3x3x3 mm til 5x5x5 mm stor biopsi afhængig af testis størrelse og drengens alder. Disse biopsi størrelser svarer til omkring 1% af testes volumen. Denne størrelse på biopsien er tilstrækkelig til at man i laboratoriet kan opnå tilfredsstillende propagation af spermatogonie stamceller og modning af spermatogonie stamceller til spermatoocytter i organoider. Det er kirurgens pligt efter operationen at fremsende operationsbeskrivelse og underskrevet informeret samtykke til opbevaring i det SST-godkendte laboratorium hvor biopsien nedfryses.

Hvis der er mistanke om spredning af maligne celler til testes vil testesbiopsi ikke kunne tilbydes inden opstart af kemoterapibehandling. Hvis det tillades i det forskningsprojekt der er adgang til kan testesbiopsien laves efter der er set respons af kemoterapi på kræftsygdommen og før  $CEC > 4000\text{mg}/\text{m}^2$ . Dette vil på nuværende tidspunkt kræve en individuel vurdering af risiko for infertilitet, recidiv risiko, risiko for behov for HCT, risici forbundet med indgreb, respons på kemoterapibehandling mm. Beslutningen bør gøres som en konference beslutning under inddragelse af som minimum PAL, BAL, PI for det forskningsprojekt der er adgang til.

### ***Eksperimentelle metoder til reetablering af spermatogenese***

Autotransplantation af germinale stamceller:

- De germinale stamceller isoleres fra testikelfragmenterne og opformeres in vitro og autotransplanteres tilbage i testiklen.
- Eneste metode til reetablering af kontinuert spermatogenese og dermed naturlig konception.
- Lav, hvis nogen, risiko for udvikling af testikelcancer.
- Risiko for reintroduktion af maligne celler fra primær sygdom er til stede – men kan formentlig undgås ved cellesortering og/eller diverse in vitro prolifereringsmetoder.

Autotransplantation af testikelvæv (hele fragmenter):

- Bevarelse af den generelle testikelstruktur (nicher) inkl. interaktionen med diverse støtte celler.
- Risiko for reintroduktion af maligne celler er til stede.
- På grund af manglende kommunikation mellem autograften og det eksisterende testikelvæv gendannes ikke muligheden for naturlig konception.

In vitro differentiering af germinale stamceller til funktionelle spermatoocytter:

- Ingen risiko for reintroduktion af maligne celler fra primær sygdom.
- Kun mulighed for intracytoplasmisk sperm injection (ICSI) da det ikke aktuelt er muligt at fremstille modne spermatoocytter

### ***Information og samtykke***

Sæddepotering: Der findes informationsmateriale og samtykkeerklæringer lokalt

Testes biopsi: Der findes informationsmateriale og samtykkeerklæringer lokalt

## **Etiske overvejelser og Information til patienterne og deres pårørende**

Overlevende efter cancer eller deres forældre vægter det at få genetisk beslægtede afkom højt viser alle undersøgelser<sup>22-24</sup>. Derudover viser en dansk undersøgelse at fertilitet er et centralt emne for samtlige unge (i alderen 12-18 år) når adspurgte som en del af unge-check program<sup>25</sup>.

Sundhedspersonale, herunder specielt læger med patientansvar, der arbejder med børn og unge med ny diagnosticeret kræft bør kunne give klar, alderssvarende information på en professionel, neutral og empatisk måde om fertilitet og fertilitetsbevarende foranstaltninger<sup>2</sup>. Omfanget af informationen bør have et niveau svarende til den information der er tilgængelig i denne vejledning.

Information om fertilitetsbevarende behandling bør gives inden behandling med kemoterapi startes. Dvs. denne information gives ofte i forlængelse af eller meget kort efter en diagnosesamtale mhp. hurtig start på kemoterapeutisk behandling. Dette kan være en særlig vanskelig situation, specielt for alle pubertale og post pubertale drenge der forventes at kunne lave en sædprøve, her skal man i særdeleshed være opmærksom på at vurdere patientens følelsesmæssige, psykologiske og intellektuelle status som samtidig ikke må hindre sundhedspersoner i at give den rette information og fertilitetsbevarende tilbud.

Ved samtale med barnet, den unge, familien er det vigtigt at overveje følgende<sup>2</sup>

- Tilbyd en privat samtale med patienten afhængig af alder.
- Tilbyd en separat samtale med forældre, pårørende eller partnere efter samtykke eller samtykke fra den unge hvis > 15 år.
- Overvej patientens alder, udviklingsstatus og familiens kulturelle og religiøse overbevisning
- Vurder patientens følelsesmæssige, psykologiske og intellektuelle status som en del af informeret samtykkeproces.
- Sikre, at beslutninger om bevarelse af fertilitet er drevet af patientens bedste interesser og ikke af forældres/omsorgspersoners interesser.
- Håndtere usikkerheden ved fremtidige teknologier under rådgivning om infertilitetsrisiko og procedurer til bevarelse af fertilitet

For alle afdelinger der behandler børn og unge med ny diagnosticeret kræft bør der være etablerede henvisningsveje til fertilitetsspecialister, hvor det er relevant.

Der findes aktuelt ikke opdaterede skriftlige eller online pædagogiske ressourcer til patienter og deres forældre om fertilitetsbevarende foranstaltninger på dansk.

### **Vedr. tilbud om kryopræserving af immaturt testikelvæv i eksperimentielt regi**

Den primære etiske overvejelse for kryopræserving af testikelvæv er, at behandlingen fortsat er eksperimentel, og dermed uden garanti for at behandlingen på sigt vil føre til brugbar fertilitetsbehandling. Fordele og ulemper for det involverede barn/unge bør derfor vægtes nøje.

Den primære retfærdiggørelse for at tilbyde en eksperimentel fertilitetsbevarende foranstaltning inkl. det nødvendige kirurgiske indgreb er, at der med den nuværende udvikling af fertilitetsbehandling på verdensplan, er en potentiel mulighed for at bevare evnen til at have genetisk beslægtede afkom frem for ingen mulighed for genetisk beslægtet afkom.

Løbende reevaluering af guidelines er nødvendig for at undgå at de patienter som efterfølgende viser sig at være fertile udsættes for unødvendig kirurgi, og samtidig sikre at dem som har gavn af de fertilitetsbevarende foranstaltninger får den tilbudt.

## Referencer:

- 1 Dansk Børnecancer Register, National årsrapport for perioden 01.06.2020 - 31.05.2021. 2021 [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi\\_uvDi-bT6AhWfQ\\_EDHSjHBhMQFnoECAMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sundhed.dk%2Fcontent%2Fcms%2F87%2F16287\\_dbcr-aarsrapport-2021-offentliggjort-version-20211222.pdf&usg=AOvVaw23GTKfgl4mAx2S](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi_uvDi-bT6AhWfQ_EDHSjHBhMQFnoECAMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sundhed.dk%2Fcontent%2Fcms%2F87%2F16287_dbcr-aarsrapport-2021-offentliggjort-version-20211222.pdf&usg=AOvVaw23GTKfgl4mAx2S).
- 2 Mulder RL, Font-Gonzalez A, van Dulmen-den Broeder E, *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 Harmoniza. *Lancet Oncol* 2021; **22**: e68–80.
- 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**: 2071–8.
- 4 Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, *et al.* Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 567–76.
- 5 Green DM, Liu W, Kutteh WH, *et al.* Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 1215–23.
- 6 Mathiesen S, Sørensen K, Nielsen MM, *et al.* Male Gonadal Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood: A Cross-Sectional, Population-Based Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; **26**: 1635–45.
- 7 Goossens E, Jahnukainen K, Mitchell RT, *et al.* Fertility preservation in boys: recent developments and new insights †. *Hum Reprod open* 2020; **2020**: hoaa016.
- 8 Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3rd edn. Springer Berlin, Heidelberg, 2010 DOI:doi:10.1007/978-3-540-78355-8.
- 9 Andersson AM, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001; **180**: 103–7.
- 10 Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, *et al.* Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; **103**: 1715–44.
- 11 Wei C, Crowne E. The impact of childhood cancer and its treatment on puberty and subsequent hypothalamic pituitary and gonadal function, in both boys and girls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; **33**: 101291.
- 12 Delessard M, Saulnier J, Rives A, Dumont L, Rondanino C, Rives N. Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int J Mol Sci* 2020; **21**. DOI:10.3390/ijms21041454.
- 13 Smart E, Lopes F, Rice S, *et al.* Chemotherapy drugs cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin induce germ cell loss in an in vitro model of the prepubertal testis. *Sci Rep* 2018; **8**: 1773.
- 14 Chemaitilly W, Cohen LE. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol* 2017; **176**: R183–203.
- 15 Stukenborg J-B, Jahnukainen K, Hutka M, Mitchell RT. Cancer treatment in childhood and testicular function: the importance of the somatic environment. *Endocr Connect* 2018; **7**: R69–87.
- 16 van Iersel L, Li Z, Srivastava DK, *et al.* Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Health Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; **104**: 6101–15.
- 17 Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, *et al.* Fertility preservation for male 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; **22**: e57–67.
- 18 Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, *et al.* Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consort. *Lancet Oncol* 2017; **18**: e75–90.
- 19 Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, *et al.* The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; **61**: 53–67.
- 20 Faraci M, Diesch T, Labopin M, *et al.* Gonadal Function after Busulfan Compared with Treosulfan in Children and Adolescents Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*

- 2019; **25**: 1786–91.
- 21 Adank MC, van Dorp W, Smit M, *et al.* Electroejaculation as a method of fertility preservation in boys diagnosed with cancer: a single-center experience and review of the literature. *Fertil Steril* 2014; **102**: 199-205.e1.
- 22 Nahata L, Caltabellotta NM, Yeager ND, *et al.* Fertility perspectives and priorities among male adolescents and young adults in cancer survivorship. *Pediatr Blood Cancer* 2018; **65**: e27019.
- 23 Stein DM, Victorson DE, Choy JT, *et al.* Fertility Preservation Preferences and Perspectives Among Adult Male Survivors of Pediatric Cancer and Their Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2014; **3**: 75–82.
- 24 Klosky JL, Simmons JL, Russell KM, *et al.* Fertility as a priority among at-risk adolescent males newly diagnosed with cancer and their parents. *Support Care Cancer* 2015; **23**: 333–41.
- 25 Hanghøj S, Boisen KA, Nielsen MF, Pappot H, Hjalgrim LL. A Qualitative Evaluation of the Youth-Check Program: A Psychosocial Intervention Aimed at Young People with Cancer. *Semin Oncol Nurs* 2022; **38**: 151268.

**Bilag:**

**Bilag 1:** Tabel over kumulerede doser af gonadotoksiske stoffer samt CED for aktuelle behandlingsprotokoller for ovenstående grupper

**Bilag 1:** Tabel over kumulerede doser af gonadotoksiske stoffer samt CED for aktuelle behandlingsprotokoller for ovenstående grupper

| Diagnose         | Protokol                         | Gonadotoksisk stof            | Kumuleret dosis<br>mg/m <sup>2</sup> | CED    |
|------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Rhabdomyo sarkom | FaR-RMS LR                       | -                             | -                                    | -      |
|                  | FaR-RMS SR 3xIVA                 | Ifosfamid                     | 18.000                               | 4.392  |
|                  | FaR-RMS HR 3xIVA/3xIRIVA         | Ifosfamid                     | 18.000                               | 4.392  |
|                  | FaR-RMS HR 3xIVADo/3xIRIVA       | Ifosfamid                     | 18.000                               | 4.392  |
| Osteogent sarkom | EURAMOS                          | Cisplatin                     | 480                                  |        |
| Ewing sarkom     | EuroEwing99                      | Ifosfamid                     | 78.000                               | 19.032 |
|                  | VIDE+4IVA+4CVA                   | Cyklofosfamid                 | 6.000                                | 6.000  |
|                  | EuroEwing12                      | Ifosfamid                     | 63.000                               | 15.372 |
|                  | IEx7+VDCx5+VCx2                  | Cyklofosfamid                 | 8.400                                | 8.400  |
| Hepatoblastom    | HR SIOPEL-4                      | Cisplatin                     | 580                                  |        |
|                  | SR SIOPEL-3                      | Cisplatin                     | 480                                  |        |
|                  | PHITT group B low risk           | Cisplatin                     | 320-480                              |        |
|                  | PHITT group D high-risk          | Cisplatin                     | 320-481                              |        |
| Neuroblastom     | HR.NBL2 SIOPEN / COJEC induction | Carboplatin                   | 1.500                                | 4.200  |
|                  |                                  | Cisplatin                     | 320                                  |        |
|                  |                                  | Cyklofosfamid                 | 4.200                                |        |
|                  | HR.NBL2 SIOPEN / GPOH induction  | Cisplatin                     | 480                                  | 5.490  |
|                  |                                  | Ifosfamid                     | 22.500                               |        |
|                  | HR.NBL2 SIOPEN /konsolidation    | BuMel vs BuMel/HD<br>Thiotepa |                                      |        |
| Kimcelle tumor   | CCLG interim guidelines 2011     | Carboplatin 4xJEB             | 2.400                                |        |
|                  |                                  | Carboplatin 6xJEB             | 3.600                                |        |

| Diagnose       | Protokol       | Gonadotoksisk stof | Kumuleret dosis<br>mg/m <sup>2</sup> | CED   |
|----------------|----------------|--------------------|--------------------------------------|-------|
| Hodgkin lymfom | OEPAx2+CODACx3 | Cyklofosfamid      | 4.000                                | 4.000 |
| ALL            | A2G SR         | Ingen              | -                                    | -     |
|                | A2G IR+HR      | Cyklofosfamid      | 2.000                                | 2.000 |
| AML            | NOPHO-DBH-2012 | Ingen              | -                                    | -     |

| Diagnose         | Protokol                                                                                                             | Gonadotoksisk stof                        | Kumuleret dosis<br>mg/m2               | CED          |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|--------------|
| Medulloblastom   | SIOP-HRMB - induction CT (all)                                                                                       | Carboplatin                               | 800                                    |              |
|                  | SIOP-HRMB - arm D<br>(standard maintenance<br>in total 4 cycles A + 4 cycles, B)                                     | Cisplatin<br>Cyclofosfamid                | 280<br>8.000                           | 8.000        |
|                  | SIOP-HRMB - arm C<br>(HDCT in total for 2 cycles)                                                                    | Thiohepa                                  | 1.200                                  | 60.000       |
| Ependymom        | SIOP- EPENDYMOMA II - stratum 1<br>(incl maintenance in total 16<br>weeks)                                           | Cyclofosfamid<br>Cisplatin                | 12.000<br>240                          | 12.000       |
|                  | SIOP- EPENDYMOMA II - stratum 2<br>(incl total CT before RT+<br>maintenance<br>16 weeks after RT)                    | Cyclofosfamid<br>Cisplatin                | 21.000<br>240                          | 21.000       |
|                  | SIOP- EPENDYMOMA II - stratum 3<br>(below 12 month of age, in total 7<br>cycles, agedependent dose<br>differences)   | Cyclofosfamid<br>Cisplatin<br>Carboplatin | 5.250-10.500<br>280-560<br>1.925-3.850 | 5.250-10.500 |
| ATRT             | SIOPe ATRT 01 - Induction CT<br>(DOX-ICE-VCA)                                                                        | Ifosfamid                                 | 6.000                                  | 1.464        |
|                  |                                                                                                                      | Carboplatin                               | 500                                    |              |
|                  |                                                                                                                      | Cyclofosfamid                             | 1.500                                  | 1.500        |
|                  | SIOPe ATRT 01 - Part A, Arm RT<br>( RT+9 cycles EU-RHAB)                                                             | Ifosfamid                                 | 24.000                                 | 5.856        |
|                  |                                                                                                                      | Carboplatin                               | 3.500                                  |              |
|                  |                                                                                                                      | Cyclofosfamid                             | 4.500                                  | 4.500        |
|                  | SIOPe ATRT 01 - Part A, Arm HDCT<br>(1 cycle ICE EU-RHAB+ HDCT 3<br>cycles dosing above 12 kg)                       | Ifosfamid                                 | 6.000                                  | 1.464        |
|                  |                                                                                                                      | Carboplatin                               | 2.000                                  |              |
|                  |                                                                                                                      | Thiohepa                                  | 1.800                                  | 90.000       |
|                  | SIOPe ATRT 01- Part B, HDCT (<12<br>month same as part a HDCT but<br>dosing/kg - lower dose)                         |                                           |                                        |              |
|                  | SIOPe ATRT 01 - Part C, (CSI+ 9<br>cycles of EU-RHAB) CT dosing<br>similar to SIOPe ATRT 01- Part A,<br>Arm RT above |                                           |                                        |              |
| Low grade glioma | LGG 2004 (VCR/CARBO)                                                                                                 | Carboplatin                               | 9.350                                  |              |
|                  | LOGGIC/ FIREFLY 2<br>(standard arm som LGG 2004)                                                                     | Carboplatin                               | 9.350                                  |              |
| HGG              | Ikke relevant (RT,TMZ)                                                                                               |                                           |                                        |              |

| Diagnose       | Protokol                                                                    | Gonadotoksisk stof       | Kumuleret dosis<br>mg/m <sup>2</sup> | CED   |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------|
| Kimcelle tumor | SIOP CNS GCT II<br>- non-metastatic germinoma                               | Carboplatin<br>Ifosfamid | 1.200<br>18.000                      | 4.392 |
|                | SIOP CNS GCT II<br>- metastatic germinoma                                   | Ikke relevant, kun CSI   | -                                    | -     |
|                | SIOP CNS GCT II<br>- malignant non-germinoma SR<br>(4 cycles PEI)           | Cisplatin<br>Ifosfamid   | 400<br>30.000                        | 7.320 |
|                | SIOP CNS GCT II<br>- malignant non-germinoma SR<br>(3 cycles PEI+ 1 HD PEI) | Cisplatin<br>Ifosfamid   | 400<br>32.500                        | 7.930 |
|                | SIOP CNS GCT II<br>- malignant non-germinoma HR<br>(2 cycles PEI+ 2 HD PEI) | Cisplatin<br>Ifosfamid   | 400<br>35.000                        | 8.540 |