Fertilitet ved kemoterapi

Medlemmer af arbejdsgruppen

Kirsten Louise Tryde Macklon (formand)
Michael Thorsgaard
Duruta Weber
Peter Martin Hjørnet Kamper
Jette Sønderskov Gørløv
Doris Hovgaard
Jan Maxwell Nørgaard
Anette Tønnes Pedersen

April 2015

Indledning:

Grundet den øgede overlevelse ved cancer, er der øget fokus på langtidsbivirkningerne ved antineoplastisk behandling. En bivirkning er barnløshed samt tidlig overgangsalder efter behandlingen, som for nogle er af stor betydning.

For mænd er anbefalingerne rimelig klare, hvor sæddeponering er muligt.

For kvinder er der udviklet metoder til bevarelse af fertiliteten. I Danmark tilbydes overvejende kryopræservering af ovarievæv. Dette er forsat en relativ eksperimentel behandling med 26 fødsler på verdensplan, heraf de 6 i Danmark (2015).

Som praksis er, gør kun få brug af det nedfrossede væv. Dette kan skyldes mange forhold, bevaret fertilitet efter behandling, komplikationer efter cancerbehandlingen, ændrede livsbetingelser mm.
I Danmark har indtil videre tæt på 800 kvinder (heraf 15 % < 15 år) fået udtaget og nedfrosset en æggestok. 35 kvinder har fået lagt vævet tilbage. 4 kvinder har fået i alt 6 børn. Alle der har fået lagt væv tilbage har genoptaget deres menstruationscyklus og hormonproduktion i en kortere eller længere periode. Det vides ikke, hvor mange kvinder på verdensplan, der har fået lagt væv tilbage, men der er rapporteret 26 fødsler i peer-reviewede tidsskrifter og flere i avisartikler etc. [Macklon 2014(1)]

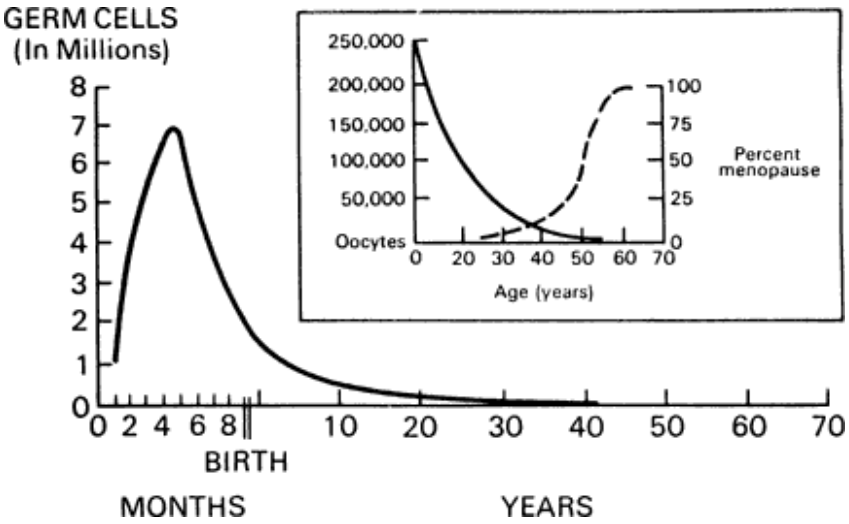
Det er vigtigt at vurdere behovet for kryopræservering individuelt og ikke henvise alle i den fertile alder, da en del patienter vil have ringe chance for nogensinde at gøre brug af det udtagne væv. På den anden side bør muligheden for fertilitetsrådgivning ikke overses, og det bør diskuteres med patienten.

Med i vurdering om evt. kryopræsevering er kvindens alder, kvindens ønsker, børn fra tidligere, sygdomsprognose, risiko for infertilitet og risiko for sygdomsinvolvering i ovariet.

Kvinder:

Alderen er en vigtig risikofaktor for infertilitet hos kvinder som behandles med kemoterapi. Kvinder fødes med ca. 1.000.000 primordial follikler. Antal af primordial follikler afspejler den ”fertile reservekapacitet”. Antallet af primordial follikler reduceres med alderen, indtil menopausen indtræffer.

Gennemsnits overgangsalder er 50-51 år og overgangsalder før 40 år betragtes som præmatur overgangsalder (POF).



Ved kemoterapi mistes et antal primordial follikler og risikoen for akut ovariesvigt (AOF) i forbindelse med kemoterapi stiger kraftigt, når kvinden nærmer sig overgangsalderen grundet den reducerede ovariereserve.

Yngre kvinder vil typisk have flere fertile år efter behandlingen, men ofte vil de gå tidligere i overgangsalderen end baggrundsbefolkningen [Letourneau 2011].

En del af de kvinder som ikke går i overgangsalder vil opleve midlertidig amenorrhea under kemoterapi med efterfølgende restitution af regelmæssig menstruation i løbet af 3-6 mdr. (nogle gange længere), da de udmodende follikler er mere kemosensitive end de hvilende primordialfollikler.

Mænd:

Mandens alder har kun mindre betydning for infertilitet efter kemoterapi, da spermatozoerne udvikles løbende fra stamceller gennem livet. Typisk vil mænd opleve azoospermi under behandlingen, men 3-6 mdr. efter behandling vil der være restitueret sædproduktionen fra stamcellerne hos hovedparten.

Hos mere intensivt behandlede f.eks. efter myeloablativ behandling i forbindelse med allogen KMT eller BEACOPP restitueres sædproduktionen først efter flere år eller aldrig.

Hormonproduktionen bliver kun sjældent varigt påvirket af kemoterapi hos mænd, det kan dog ske efter myeloablativ behandling med kemoterapi med eller uden TBI.

Graviditet efter kemoterapi

Sædprøver fra patienter med Hodgkin lymfom, har vist et øget antal genetiske fejl i op til 2 år efter behandling. Der er dog ikke vist øgede misdannelser hos afkommet af cancerpatienter. Et stort finsk epidemiologisk studie af børn, hvis ene forælder havde haft kræft, viste ikke en øget risiko for kræft hos disse børn sammenlignet med søskendekontroller [Madanat-Harjuoja, 2010]
En mindre øget risiko kan dog ikke udelukkes, da blandt andet et norsk registerstudie har vist et lille men signifikant øget antal misdannelser fra 3,1 % til 3,5 %, mens andre studier ikke har vist øget risiko. Samlet set må man konkludere, at der højst er en ganske lille ekstra risiko for misdannelser efter kemoterapi [Hawkins 1991]

I langt de fleste tilfælde giver tidligere behandling med kemoterapi ikke øget risiko for komplikationer i graviditeten, medmindre der er svære kardielle eller pulmonale sequelae, hvor den øgede belastning på såvel hjerte som lunger under en graviditet kunne øge moderens risiko for komplikationer.

Bestråling mod uterus disponerer for graviditetskomplikationer, såsom øget risiko for 2.trimester aborter, tidlig vandafgang, lav fødselsvægt samt komplikationer i forbindelse med fødslen såsom atoni og øget blødningsrisiko. Jo større bestråling uterus har modtaget desto større er risikoen for disse komplikationer. Er uterus bestrålet før puberteten øges risikoen ligeledes markant. [Wo JY, 2009]

Grundet risiko for relaps af patientens cancer anbefales det generelt at vente 2 år med graviditet, men dette er en individuel vurdering ud fra risikoprofilen for patientens cancersygdom. Især kvindelige cancerpatienter bør vente, da relaps under graviditet er særdeles problematisk. Ud fra et forsigtighedsprincip, anbefales det mænd at vente minimum 3-6 mdr. efter endt behandling, før graviditet forsøges (ca. tid for dannelse af nye spermatozoer), selvom der ikke forligger evidens for øgede misdannelser.

Infertilitet efter kemoterapi:

Litteraturen omkring kemoterapiens konsekvenser for fertiliteten er sparsom for de enkelte regimer undtagen Hodgkin lymfom og brystkræft.

Generelt er det især cellecyklus uspecifikke behandlinger som alkylerende kemoterapi eller strålebehandling (mod testis, ovarier eller hypofysen) som påvirker fertiliteten

Høj risiko infertilitet	Cyklofosfamid (7,5-20 g), Chlorambucil, Cisplatin, Melphalan, stråling mod ovarie/testis og især Procarbazine., Busulfan og TBI som prækonditionering før KMT
Intermediær risiko	Antracykliner, fludarabin
Lav risiko fertilitet	Vincristine, vinblastine, bleomycin, etoposide, methotrexat, 5-Fluorouracil og hydrea

Redigeret tabel fra JCO rekommandationer [Lee SJ 2006]

Hodgkin Lymfom

ABVD: Indeholder ingen alkylerende stoffer.
Kvinder:. Risikoen for AOF eller POF er lille. I forskellige opgørelser 0-14 % [De Bruin 2007, Brusamolina 2006, Behringer 2005] uanset antal af kure. Der er vist kun let påvirket evne til at kunne få børn i forhold til kontrol gruppe [Hodgson 2007].
Mænd: Sjælden varigt påvirket sædproduktion eller fertilitet [Kaaij 2007, Sieniawski 2008].

BEACOPP (samt MOPP/COPP) Grundet Procarbazin og cyklofosfamid et toksisk regime. Risikoen stiger med antallet af behandlinger og dosis.
Kvinder: 8 x esc/std BEACOPP er risikoen for AOF/POF omkring 50 % [Behringer 2005]. Ved 2-6 behandlinger har andre studier vist bevaret fertilitet hos flertallet [Behringer 2012, Dann 2012]. Må betragtes som toksisk regime for fertiliteten.
Mænd: 8 x std/esc BEACOPP giver 60-100 % varig / langvarig azoospermi [Sienwiaski 2008, Kaaij 2007].

Non-Hodgkin lymfomer

En større retrospektiv opgørelse med forskellige behandlinger viste at omkring 10 % udviklede AOF og 55 % efterfølgende fik børn [letourneau 2011]. En fransk opgørelse med forskellige behandlinger for non-Hodgkin lymfom viste at 36 % af kvinder over 40 år udviklede AOF, mens det for kvinder under 30 år kun udviklet AOF hos de mest intensivt behandlede (HDT) [Franchi-Rezgui 2003].

CHOP: Pga. cyklofosfamid et potentielt toksisk regime.
Kvinder: 6 % fik AOF og 50 % fik efterfølgende børn [Elis 2006]. Det var kvinder omkring 30-40 års alderen som udviklede AOF. I en opgørelse fra den tyske

lymfomgruppe lykkes det for 77 % (10 ud af 13 kvinder) at blive gravide. Ved behandling med CHOEP lykkes graviditet for 83 % (10 ud af 12 kvinder) [Meissner 2014]
Mænd: Næsten alle fik azoospermi under behandling men 2/3 generhvervede normal sædkvalitet [Pryzant 1993]. 70 % (16 ud af 23 mænd) kunne blive fader uden fertilitetsbehandling [Meissner 2014]

AML regimer: En opgørelse fra MRC AML10 mente ca. 10 % af kvinderne at de var blevet infertile efter behandling (allogen transplantation udeladt) [Watson 1999]

ALL regimer. Til trods for relativ store kumulerede mængder cyklofosfamid er risikoen for infertilitet ikke stor. Skyldes nok at patienterne typisk er unge/børn.
Kvinder: HyperCVAD gav i mindre serie af 7 patienter kun AOF hos 1 patient på 35 år (14 %)[Seshadri 2006]
Mænd: For unge mænd/drenge er spermatogenesen kun midlertidigt påvirket [Jahnukainen 2011]

Autolog eller allogen transplantation. Stor risiko for infertilitet. Mest udtalt ved cyclofosfamid /busulfan + TBI. Meget få patienter med non-myeoloablativ regime inkluderet i opgørelsen. [Sanders 1996, Carter 2006, Franchi-Rezgui 2003].

Efter RIC-Allo er der også hyppig påvirkning af ovariefunktionen, i 86 % med kun få graviditeter [Assouline 2013]

Ved autolog transplantation har en enkelt opgørelse reporteret 29 % kunne blive gravide efterfølgende (5 ud af 17 kvinder) [Pup 2014]

Strålebehandling mod ovarier/testis: Dosis over 5 Gy mod ovarier / testis giver oftest infertilitet

Kryopræservering af ovarie

Ved kryopræservering af ovarievæv udtages hele det ene ovarie operativt (laperoskopisk). I Danmark er der tre afdelinger, der står for den fertilitetsrådgivende samtale samt udtagning af æggestokken, nemlig fertilitetsklinikkerne på Skejby, Odense og Rigshospitalet. Selve kryopræserveringen og opbevaring af vævet foregår på Reproduktionsbiologisk laboratorium på Rigshospitalet.
Hvis kvinden går i overgangsalderen efter behandlingen og ønsker graviditet, kan noget af ovarievævet lægges tilbage. Dette vil typisk foregå på den afdeling, som også stod for udtagningen af ovariet.

Kryopræservering kan evt. udsættes til efter 1. kur, hvis der er akut behandlingsbehov, eller udsættes til evt. recidiv hvis den første behandling ikke er for toksisk.
Da det drejer sig om et operativt indgreb er dette ikke omkostningsfrit for patienten. Det kan forsinke behandling, og komplikationer kan opstå. Man bør derfor altid foretage en individuel risikovurdering af patienten mht. om hun kan tåle en bedøvelse og et operativt indgreb, hvilket er særligt vigtigt hos patienter med cytopeni. .

Følgende faktorer bør overvejes før henvisning til kryopræservering.

1 Alder ved kryopræservering:
Grundet den nedsatte fertilitet ved stigende alder tilbydes som udgangspunkt ikke kryopræservering for kvinder over 35 år, da det udtagne væv må skønnes at indeholde for få æg til at proceduren kan lykkes.

2 Risiko for sygdom i ovarie
Der kan være bekymring for at tilbageføre sygdom ved evt. sygdoms involvering af ovarierne. Histologi og PCR af ovarievæv har vist størst risiko for sygdomsinvolvering ved leukæmi [Rosendahl 2013] samt minimal risiko ved lymfomsygdom.

Til dato har ingen leukæmipatienter fået tilbagelagt ovarievæv pga. risiko for sygdomsinvolvering. Der kryopræserveres dog ovarievæv i håb om, at man i fremtiden kan udvikle alternative teknikker til at undgå tilbagelægning af vævet såsom in-vitro modning og befrugtning af de umodne primordialfollikler således at man ikke skal tilbagelægge andet end det befrugtede æg. Dette er dog stadig ikke lykkedes hos mennesket.
Kryopræservering af ovarievæv hos voksne kvinder med leukæmi bør derfor ikke være standard pga. risiko for ovarie involvering. Det kan dog forsat overvejes hvis øvrige faktorer taler for det (f. eks ung alder og stor risiko for infertilitet).

3 Risiko for infertilitet ved behandlingen
Hvis risikoen for infertilitet i forbindelse med kemoterapien er lille er chancen for at bruge det udtagne væv også lille. Mange review artikler angiver over 50 % risiko for infertilitet som indikation for kryopræservering, men dette er naturligvis en helt arbitrær grænse som kan diskuteres i det enkelte tilfælde ud fra patient og behandlers ønske.

4. Prognose
Hos patienter med fremskreden sygdom og dårlig prognose bør man nøje overveje, om der skal henvises til kryopræservering af ovarievæv. Hvis 5-års overlevelsen er meget lav, bør man overveje, om det etisk er korrekt at udsætte patienten for et operativt indgreb, som patienten højst sandsynligt aldrig får gavn af. Ved sygdom med et kronisk forløb, men mulig langvarig overlevelse som f. eks lavmalignt lymfom, myelomatose eller CLL bør man som minimum diskutere det etiske aspekt med patienten om at få børn, når man har en diagnose, der kan medføre svær sygdom eller død. I review artikler anbefales typisk 50 % chance for langtidsoverlevelse, men dette er igen naturligvis en arbitrær grænse.

5. *Patientens præference og livssituation*
Man bør altid diskutere med patienten deres eventuelle fremtidige ønsker om børn. Dette er nok svært at forholde sig til for en helt ung kvinde, men kan være relevant at diskutere med en kvinde, som f. eks allerede har børn. Nogle gange vil der være et behov hos patienten om at blive henvist til en uddybende fertilitetsrådgivende samtale på en af de tre nævnte fertilitetsklinikker.

Livskvalitet og fertilitetsbevaring.

Der er ingen tvivl om, at patienter anser infertilitet og tab af ovariefunktion som en meget livsforringende komplikation til kræftbehandling. Adskillige studier har belyst vigtigheden af at tale om fertilitet med patienten og evt. henvise med henblik på fertilitetsbevaring. I takt med den øgede overlevelse blandt unge patienter med kræft er infertilitet en alvorlig bivirkning, der vil ramme flere og flere. For yngre kvinder som går i overgangsalder kan det øge livskvaliteten at få tilbagelagt ovarievæv af hensyn til hormonforstyrrelser.

IVF
Hvis der er god tid inden opstart af kemoterapi (f. eks allogen transplantation ved benigne tilstande), er der mulighed for udtagning og nedfrysning af oocyter. Dette kræver 2-4 uger til behandlingsopstart afhængigt af, hvor kvinden er i sin cyklus. Patienten vil blive stimuleret med hormoner mhp. modning af flere follikler. Æggene vil blive taget ud efter ca. 10 til 12 dages hormonstimulation og kan derefter nedfryses ubefrugtede (hvilket er egnet til de enlige kvinder) eller befrugtet med partners sæd. Der er ingen øvre tidsgrænse for opbevaring af æg hos patienter med en malign sygdom iht. den nye fertilitetslovgivning. Dog er fertilitetsbehandling ikke tilladt efter det fyldte 46. år. [Macklon 2014 (2)]

Hormon fertilitetsbevarende behandling. (GnRH analoger)
Da kemoterapi rammer delende celler, har man tænkt at medicinsk pausering af ovariefunktionen med GnRH analoger kunne mindske skaden på ovarierne.

Denne teori er forstærket af retrospektive opgørelser som har vist lavere risiko for AOF hos patienter som har fået GnRH eller P-piller. Der er også fundet gunstig effekt af GnRH behandling hos Rhesusaber.

Der forligger dog kun små randomiserede forsøg med modstridende resultater. Ved metaanalyse af disse mindre studier fandtes ca. 20 % reduktion i AOF, men ingen effekt på efterfølgende fertilitet. 2 nye randomiserede forsøg viser ingen effekt af GnRH ved BEACOPP for Hodgkin, mens der var effekt ved C. Mammae. I Danmark er der ikke tradition for brug af GnRH-analoger under kemoterapi, men det kan dog overvejes såfremt de andre muligheder ikke er gennemførlige.

Anbefalinger

Følgende gælder for fertile kvinder under 35 år

AML - ingen rekommandationer om kryopræservering ved konventionel kemoterapi

AML med høj risiko som henvises til allogen knoglemarvstransplantation (højrisiko i 1. CR samt patienter med AML i 2. CR). Kryopræservering kan overvejes og kan også gennemføres senere i forløbet når allogen planlægges, f. eks efter 1. kur. Dog skal man være opmærksom på den dårlige prognose for patientens sygdom. Patienter skal vide at det er en eksperimentel behandling hvor man aktuelt ikke har teknikken til at gennemføre tilbagelægning pga. risiko for sygdom.

ALL - samme rekommandationer som ved høj-risiko AML. Ved behov for hurtig behandling anbefales kryopræservering efter første kur.

CML: ingen rekommandationer men mindre man planlægger allogen transplantation

Hodgkin lymfom: Ved BEACOPP behandling anbefales kryopræservering. Ved ABVD ingen anbefaling om kryopræservering pga. lille risiko for infertilitet. Ved recidiv eller skift fra ABVD anbefales kryopræservering..

Non-Hodgkin lymfom: Ved 6 x CHOP /CVP, HDT eller Burkitt behandling anbefales kryopræservering. Det skal dog bemærkes at for Burkitts lymfom er der bekymring omkring evt. sygdom i ovariet hvorfor at der som ved leukæmi for nuværende ikke findes en metode for sikker tilbagelægning.

Der fortages således normalt ikke kryopræservering til ABVD, 3 x CHOP eller 1. linje AML behandling.

Allogen transplantation: Kryopræservering anbefales normalt såfremt at prognosen for grundsygdommen ikke er for dårlig (f. eks benigne tilstande eller aplastisk anæmi).
Ved allogen transplantation for Aplastisk Anæmi gives et mindre toksisk regime hvor fertiliteten oftest er bevaret. Kryopræservering af ovarievæv eller nedfrysning af befrugtede æg før transplantation er her en mulighed som bør overvejes og drøftes med patienten inden henvisning til transplantation. Indgrebet bør helst foretages i god tid inden en allogen transplantation. Patienterne skal efter transplantationen følges/behandles på specialafdeling med henblik på bevarelse af ovariefunktionen.

Litteraturliste

[Assouline 2013]
Impact of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation on women's fertility.
Assouline E1, Crocchiolo R, Prebet T, Broussais F, Coso D, Gamerre M, Vey N, Blaise D, Courbiere B.
Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013 Dec;13(6):704-10

[Behringer 2005}
Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group.
Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group.
J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7555-64

[Behringer 2012]
Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial.
Behringer K1, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, Halbsguth T, Eichenauer DA, Fuchs M, Reiners KS, Renno JH, van der Ven K, Kuehr M,von Wolff M, Diehl V, Engert A, Borchmann P.
Ann Oncol. 2012 Jul;23(7):1818-25

[Brusamolino 2006]
Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up.
Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, Arcaini L, Passamonti F, Griva V, Casagrande W, Pascutto C, Franchini P, Lazzarino M.
Clin Cancer Res. 2006 Nov 1;12(21):6487-93.

[Carter 2006]
Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study.
Carter A, Robison LL, Francisco L, Smith D, Grant M, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S.
Bone Marrow Transplant. 2006 Jun;37(11):1023-9.

[Dann 2012]
A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailoredBEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved.
Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, Avivi I, Ben-Shachar M, Goor O, Libster D, Gaitini D, Rowe JM, Epelbaum R.
Am J Hematol. 2012 Jan;87(1):32-6.

[De Bruin 2008]
Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma.
De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, Aleman BM, van Leeuwen FE.
Blood. 2008 Jan 1;111(1):101-8.

[Elis 2006]
Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.
Elis A, Tevet A, Yerushalmi R, Blickstein D, Bairy O, Dann EJ, Blumenfeld Z, Abraham A, Manor Y, Shpilberg O, Lishner M.
Leuk Lymphoma. 2006 Apr;47(4):623-7

[Franchi-Rezgui 2003]
Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas.
Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espié M, Brière J, Pierre Marolleau J, Gisselbrecht C, Brice P.
Hematol J. 2003;4(2):116-20.

[Hawkins 1991]
Is there evidence of a therapy-related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors?
Hawkins MM.
J Natl Cancer Inst. 1991 Nov 20;83(22):1643-50.

[Hodgson 2007)
Fertility among female hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy.
Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, Dewitt B, Buckley CA, Ahmed S, Smith K, Schwartz A, Tsang RW, Crump M, Wells W, Sun A, Gospodarowicz MK.
Hematol Oncol. 2007 Mar;25(1):11-5

[Jahnukainen 2001]
Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.
Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Cooper TG, Puukko-Viertomies LR, Mäkitie O.
Fertil Steril. 2011 Oct;96(4):837-42.

[Kaaij 2007]
Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.
van der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N, Raemaekers JM, Simons AH, Carde P, Noordijk EM, Fermé C, Thomas J, Eghbali H, Kluin-Nelemans HC, Henry-Amar M;

European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.
J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2825-32.

[Letourneau 2011]
Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer.
Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, Chien AJ, Melisko ME, Cedars MI, Rosen MP.
Cancer. 2012 Apr 1;118(7):1933-9

[Madanat-Harjuoja 2010]
Risk of cancer among children of cancer patients - a nationwide study in Finland.
Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lähteenmäki P, Pukkala E, Mulvihill JJ, Boice JD Jr, Sankila R.
Int J Cancer. 2010 Mar 1;126(5):1196-205.

[Macklon 2014 (2)]
Cryobanking of human ovarian tissue: do women still want their tissue stored beyond 5 years?
Macklon KT, et al.
RBMonline 2014;29:452-56.

[Macklon 2014 (1)]
Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation.
Macklon KT, Jensen AK, Loft A, Ernst E, Andersen CY.
J Assist Reprod Genet. 2014 Nov;31(11):1557-64.

[Meissner 2014]
Parenthood in long-term survivors after CHOP with or without etoposide treatment for aggressive lymphoma.
Meissner J, Tichy D, Dietrich S, Schmitt T, Ziepert M, Kuhnt E, Rixecker T, Witzens-Harig M, Pfreundschuh M, Ho AD.
Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):612-5.

[Pryzant 1993]
Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas.
Pryzant RM1, Meistrich ML, Wilson G, Brown B, McLaughlin P
J Clin Oncol. 1993 Feb;11(2):239-47

[Pup 2014]
Which tools may help physicians in female fertility prediction after autologous bone marrow transplantation forlymphoma? A pilot study.
Pup LD, Zanet E, Rupolo M, Talamini R, Tirelli U, Mazzucato M, Steffan A, Zanussi S, Doretto P, Michieli M
J Chemother. 2014 Oct;26(5):293-9

[Rosendahl 2013]
The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature.
Rosendahl M1, Greve T, Andersen CY.
J Assist Reprod Genet. 2013 Jan;30(1):11-24.

[Sanders 1996]
Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation.
Sanders JE1, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR
Blood. 1996 Apr 1;87(7):3045-52

[Seshandri 2006]
The effect of the Hyper-CVAD chemotherapy regimen on fertility and ovarian function.
Seshadri T1, Hourigan MJ, Wolf M, Mollee PN, Seymour JF.
Leuk Res. 2006 Apr;30(4):483-5

[Sieniawski 2008]
Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials.
Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, Fuchs M, Diehl V, Engert A.
Ann Oncol. 2008 Oct;19(10):1795-801.

[Watson 199]
Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRCAML 10 trial.
Watson M, Wheatley K, Harrison GA, Zittoun R, Gray RG, Goldstone AH, Burnett AK.
Cancer. 1999 Oct 1;86(7):1231-9

[Wo JY, 2009]
Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients.
Wo JY, Viswanathan AN.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Apr 1;73(5):1304-12