

Gonadal funksjon etter kreftbehandling hos voksne menn

Sammendrag

Bakgrunn. Både kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling, og også langvarig hormonbehandling, kan medføre redusert gonadal funksjon hos mannlige kreftpasienter. Germinallepitelet er mer utsatt for cytotoxisk skade enn leydigcellene, noe som medfører at subfertilitet/infertilitet er en hyppigere bivirkning av kreftbehandling enn endokrin hypogonadisme.

Materiale og metode. Denne oversiktsartikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk og klinisk erfaring.

Resultater og fortolkning. Graden av gonadeskaden avhenger av type kjemoterapi og kumulativ dose, med alkylende stoffer og prokarbazin som de mest gonadotoksiske cytostatika. Testiklene er ett av de mest strålefølsomme organene, og skaden på gonadene ved strålebehandling er dose-avhengig. Skade på testiklene kan skyldes enten direkte stråling av testiklene eller spredt stråling under strålebehandling mot nærliggende vev.

Nedfrysing av sæd bør diskuteres og tilbys alle menn under 55 år som skal gjennomgå kreftbehandling som kan medføre redusert fertilitet. Ufrivillig barnløse kreftoverlevende menn bør, som ledd i rehabiliteringen, tilbys utredning, rådgivning og eventuelt assistert befruktning.

Særlig etter intensiv kjemoterapi og høydosert kranial strålebehandling bør pasienten undersøkes regelmessig livet ut med henblikk på prematur endokrin hypogonadisme.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Cecilie E. Kiserud

cecilie.essholt.kiserud@radiumhospitalet.no

Henriette Magelssen

Nasjonalt kompetansesenter for langtidsstudier etter kreft, Radiumhospitalet
Rikshospitalet
0027 Oslo

Peter Fedorcsak

Kvinneklinikken
Rikshospitalet

Sophie D. Fosså

Nasjonalt kompetansesenter for langtidsstudier etter kreft, Radiumhospitalet

De fleste unge pasienter med nyoppdaget kreft er opptatt av sin fremtidige gonadale funksjon og mulighetene for å få barn etter behandling. Ikke bare kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling, men også langvarig hormonbehandling, kan medføre redusert gonadal funksjon hos mannlige kreftpasienter, slik som redusert spermatogenese, redusert testosteronproduksjon eller forstyrret ejakulasjon eller erektil funksjon. Fertiliteten trues både ved primær og sekundær hypogonadisme. Ved primær hypogonadisme er funksjonsforstyrrelsen lokalisert i en eller begge testikler. Ved sekundær hypogonadisme er affeksjonen lokalisert i hypothalamus eller hypofysen. I tillegg til tilfredsstillende gonadefunksjon, forutsetter befruktning uten assistanse at både ereksjon og ejakulasjon er intakt.

Testiklenes eksokrine funksjon

Sædceller produseres i en kontinuerlig modningsprosess fra spermatogoniene i testiklenes germinallepitelet. Denne modningsprosessen tar om lag 70 dager. Cellene er i rask deling og er svært sensitive for både kjemoterapi og stråledoser. Spermatogenesisen er avhengig av hypofysær FSH (follikkelstimulerende hormon), testosteron og en adekvat funksjon av sertolicellene. Under spermatogenesisen produseres inhibin B fra sertolicellene, som via en feedbackmekanisme reduserer FSH-produksjonen. Spermatogenesisen evalueres ved en sædanalyse, eventuelt ved en testisbiopsi. Forhøyet FSH tyder på en forstyrret spermatogenese (fig 1).

Testiklenes endokrine funksjon

Testosteron produseres i testiklenes leydigceller, som stimuleres av LH (luteiniserende hormon) fra hypofysen, som igjen er avhengig av GnRH (gonadotropinfrigjørende hormon) fra hypothalamus.

Testosteronnivået i blodet er høyst om

morgenen. I plasma er en del av testosteronet bundet til kjønnshormonbindende globulin (SHBG) og andre proteiner, og bare en liten del sirkulerer fritt. Det er den frie komponenten som er aktiv, men som også er vanskelig å bestemme.

Hos den enkelte pasient vurderes gonadefunksjonen i første omgang ut fra en blodprøve, helst tatt før kl 10 om morgenen, for konsentrasjonsbestemmelse av LH, FSH, testosteron og SHBG. Ved sammenlikning av resultater fra forskjellige laboratorier bør man være oppmerksom på at normalverdiene for disse hormonprøvene er avhengig av analysemetodene. Det henvises til referanseområdene for hormonanalyser ved det enkelte laboratorium.

Lavt testosteronnivå kan være en følge av skade på leydigcellene etter kjemoterapi eller strålebehandling mot testiklene eller omliggende vev, eller som følge av redusert/manglende LH-produksjon etter kranial bestråling. Leydigcellene er mindre sensitive for kjemoterapi og stråler enn germinalcellene.

Ereksjon og ejakulasjon

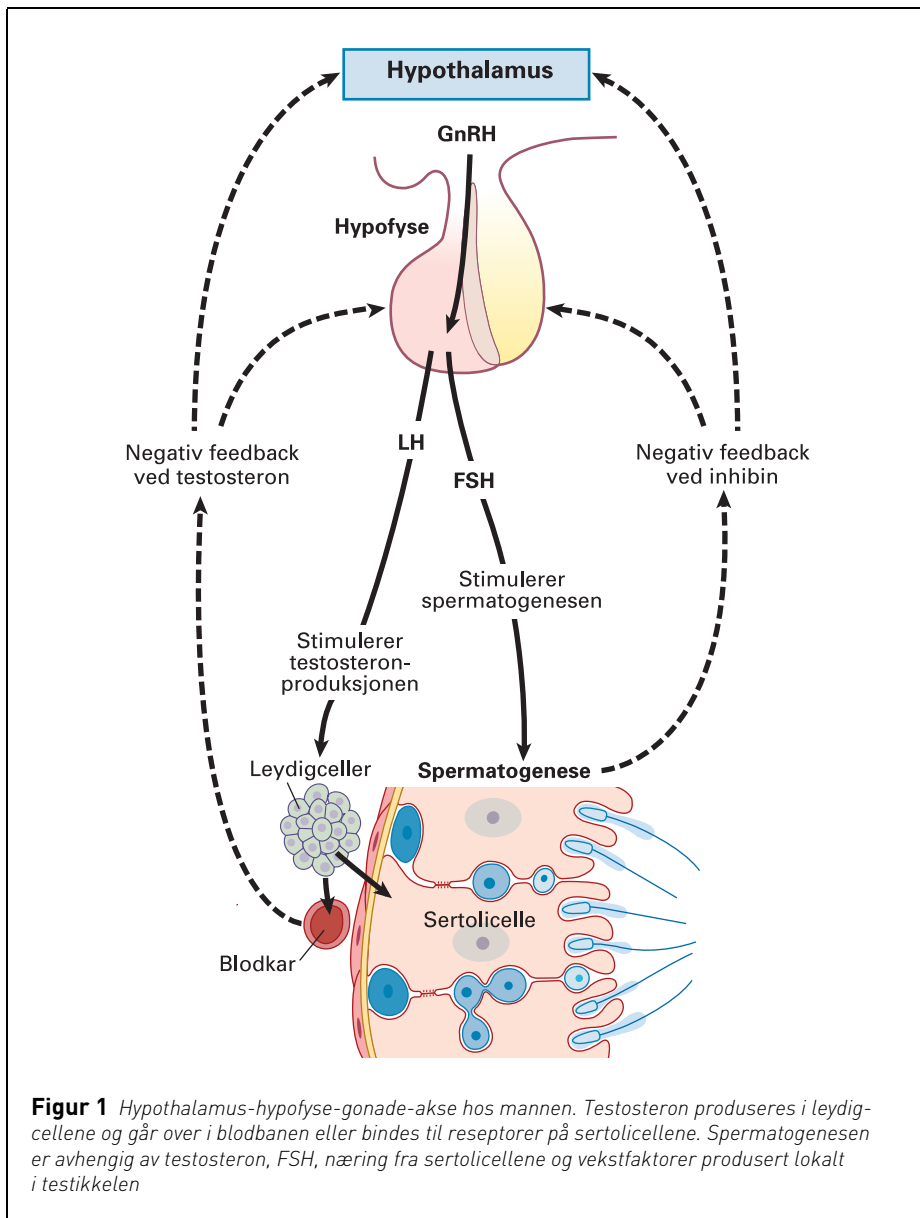
Normal mannlige seksualfunksjon forutsetter bevart libido, samt normal ereksjon og ejakulasjon, som reguleres av det autonome nervesystem. Erektile dysfunksjon kan oppstå ved manglende blodtilstrømning til penis og/eller bortfall av nervestimulasjonen etter for eksempel pelvin kirurgi (prostektomi, rectumkirurgi), ved høydose pelvin strålebehandling og/eller stenoserende prosesser i arteriene (arteriosklerose). Ejakulasjonen reguleres av sympatikuskinner utgående fra L1-L2 og er ofte forstyrret etter radikal retroperitoneal lymfeknutedisseksjon (RPLND) med manglende antegrad ejakulasjon som følge (1).

Materiale og metode

Data til denne oversiktsartikkelen ble funnet ved ikke-systematiske søk i PubMed, med

Hovedbudskap

- Kjemoterapi, strålebehandling og kirurgi kan medføre redusert gonadal funksjon hos mannlige kreftpasienter
- Sædnedfrysing bør diskuteres og tilbys alle menn under 55 år
- Etter intensiv cytotoxisk kreftbehandling bør pasienten kontrolleres med henblikk på endokrin hypogonadisme



søkeordene: «male infertility», «male hypogonadism», «cancer survivors», «de ulike diagnosene», «radiotherapy», «chemotherapy». Klinisk relevante artikler ble valgt ut med

vekt på arbeider representative for norske og skandinaviske forhold. I tillegg har vi funnet artikler fra litteraturlistene til de artiklene som primært var plukket ut. Det er også in-

kludert viktige momenter fra våre erfaringer fra klinisk arbeid innenfor dette feltet.

Gonadal funksjon og malign sykdom

For enkelte krefttyper synes det å være en etiologisk assosiasjon mellom selve kreftsykdommen og redusert gonadal funksjon. Dette gjelder i stor grad for testikkelkreft. Omtrent halvparten av pasientene med testikkelkreft har redusert spermatogenese etter orkiektomi, før annen behandling er igangsatt (2, 3). I en dansk kohortstudie ble fertilitetsraten blant danske menn født i perioden 1945–80 med senere diagnostisert testikkelkreft (N = 3530) sammenliknet med fertilitetsraten blant alle danske menn født i samme tidsperiode (N = 1 488 957). Mennene som utviklet testikkelkreft hadde statistisk signifikant lavere fertilitetsrate før diagnosen testikkelkreft ble stilt, sammenliknet med kontrollgruppen (ratio 0,93 (95% KI 0,89–0,97)) (4). En anerkjent hypotese går ut på at redusert sædkvalitet, kryptorkisme, hypospadi og testikkelkreft, som samlet betegnes testikulært dysgenesesyndrom (TDS), har felles etiologi, og at grunnlaget legges i fosterlivet (5). Enkelte studier har også vist redusert sædkvalitet hos opptil 45–70% av pasientene før behandling for Hodgkins lymfom (6–8). Patogenesen bak dette er ikke kjent. I tillegg kan den maligne prosessen i seg selv påvirke den gonadale funksjonen: Choriongonadotropin (hCG) produsert i maligne celler ved testikkelkreft stimulerer til økt produksjon av testosteron og østrogen.

Gonadal funksjon etter kreftbehandling

Både kjemoterapi og strålebehandling kan gi skader i testiklene. Siden germinalepitelet er mer utsatt for cytotoxisk skade enn Leydigcellene, er infertilitet en hyppigere bivirkning av kreftbehandling enn endokrin hypogonadisme. Redusert spermatogenese (redusert spermiekonsentrasjon, redusert spermimotoilitet eller økt antall spermier med abnormal morfologi) ved primær hypogonadisme reflekteres ved økt FSH-konsentrasjon og lave nivåer av inhibin B.

Farskap etter behandling for kreft avhenger av mange faktorer: tumoraktivitet, pasientens alder og ønske om å få barn, type gjennomgått terapi, tid siden kreftdiagnosen, antall barn før behandling og eventuelle gynekologiske problemer hos partneren. Bare få av disse er vitenskapelig undersøkt. Populasjonsbaserte angivelser på fertilitet (= farskap) før og etter en kreftbehandling er meget sparsomme. Norske studier har vist at 39% og 45% av menn behandlet for henholdsvis testikkelkreft og Hodgkins lymfom rapporterer at de har prøvd å få barn etter behandling, etter median observasjonstid på 11 og 15 år (9, 10).

I en studie fant man at ti år etter diagnosen var sannsynligheten for å ha blitt biologisk forelder cirka 25% hos mannlige kreft-

Tabell 1 Forventet gonadal toksisitet relatert til diagnose og type kjemoterapikur

Diagnose	Forventet gonadal toksisitet		
	Lav	Middels	Høy
Hodgkins lymfom	ABVD ¹ EBVP ²	LVPP/MVPP ³ ≤ 4 kurer	LVPP/MVPP ³ > 4 kurer
Non-Hodgkins lymfom		CHOP ⁴	
Testikkelkreft		BEP ⁵	
Alle			HMAS ⁶

¹ Doksorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin
² Epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednison
³ Klorambucil, vinkristin, prokarbazin, prednisolon/mustin, vinkristin, prokarbazin, prednisolon
⁴ Cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon
⁵ Bleomycin, etoposid, cisplatin
⁶ Høydose kjemoterapi med perifer stamcellestøtte

pasienter behandlet ved Radiumhospitalet i alderen 15–45 år ved diagnose (11).

Kjemoterapi

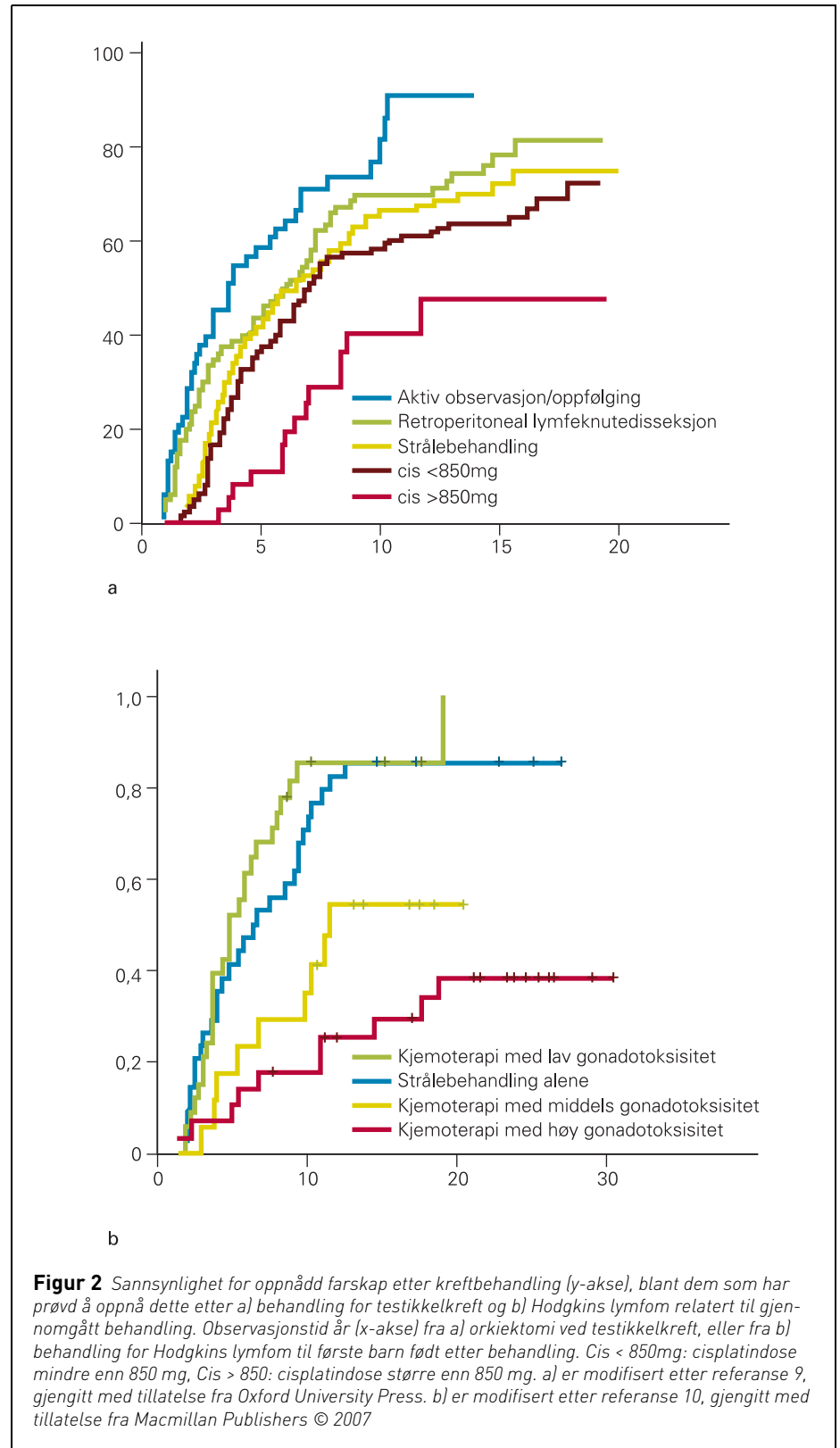
Graden av gonadeskaden avhenger av type kjemoterapi og kumulativ dose (tab 1). Alkylerende stoffer (cyklofosamid, ifosamid, busulfan, melfalan, klorambucil) og prokarbazin er de mest gonatotoksiske cytostatika (12). Varig opphevet spermatogenese har vært sett hos 90% av pasientene etter behandling med MVPP (mustin, vinkristin, prokarbazin, prednisolon) og liknende kurer for Hodgkins lymfom (13–15). Dette kan resultere i forhøyede LH-verdier som tegn på skade av leydigcellene hos en del av pasientene (16). Til sammenlikning blir mindre enn 10% av pasientene permanent infertile etter behandling med ABVD (doksorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) og liknende regimer (15, 17). I en nylig publisert studie ble det funnet forhøyet FSH-nivå hos 35% av menn behandlet for Hodgkins lymfom (N = 355), med større sannsynlighet for vedvarende forhøyet FSH-nivå ved gjennomgått behandling med alkylerende stoffer, alder over 50 år ved behandlingsstart og stadium II (18). Etter CHOP-kjemoterapi (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon) gitt ved non-Hodgkins lymfom restitueres spermatogenesis hos to tredeler av mennene (19).

Norske data for Hodgkins lymfom har vist at ved ti års observasjonstid hadde 56% av mennene som hadde prøvd å få barn etter behandling, oppnådd dette uten bruk av assistert befruktning (10). Menn diagnostisert etter 1989 hadde en statistisk signifikant økt sannsynlighet for å få barn sammenliknet med dem som fikk diagnosen stilt før 1989. Dette reflekterer sannsynligvis de endringene som ble gjort i behandlingen av Hodgkins lymfom fra midten av 1980-årene med mindre gonatotoksiske kjemoterapi kombinert med innskrenkning av strålefeldene (fig 2). Tilsvarende funn er også sett etter behandling for testikkelkreft. Man må regne med varig azoospermi etter høydose kjemoterapi for maligne lymfomer og sarkomer selv om det finnes enkelte eksempler på gjenopptatt spermatogenese og oppnådd spontant farskap også i denne behandlingsgruppen.

Etter dagens standardbehandling for testikkelkreft kan gjenopptatt spermatogenese forventes hos opptil 80% av pasientene fem år etter behandling (3). Brydøy og medarbeidere fant en sannsynlighet for å oppnå farskap 15 år etter behandling for testikkelkreft på 71%, blant 554 menn som rapporterte at de hadde prøvd å få barn etter behandling (9).

Strålebehandling

Testiklene er et av de mest strålefølsomme organene. På samme måte som ved behandling med kjemoterapi, er skaden på gonadene ved strålebehandling doseavhengig. Ska-

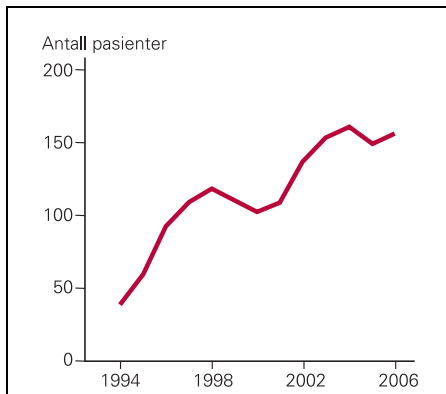


Figur 2 Sannsynlighet for oppnådd farskap etter kreftbehandling (y-akse), blant dem som har prøvd å oppnå dette etter a) behandling for testikkelkreft og b) Hodgkins lymfom relatert til gjennomgått behandling. Observasjonstid år (x-akse) fra a) orkiektomi ved testikkelkreft, eller fra b) behandling for Hodgkins lymfom til første barn født etter behandling. Cis < 850mg: cisplatin dose mindre enn 850 mg. Cis > 850: cisplatin dose større enn 850 mg. a) er modifisert etter referanse 9, gjengitt med tillatelse fra Oxford University Press. b) er modifisert etter referanse 10, gjengitt med tillatelse fra Macmillan Publishers © 2007

de på testiklene kan skyldes enten direkte stråling av testiklene eller spredt stråling under strålebehandling mot nærliggende vev/organer. Stråledoser opptil 1 Gy til testiklene fører vanligvis til reversibel oligo- eller azoospermi med gjenopptatt spermiekonsentrasjon etter 9–18 måneder, mens det tar omtrent 30 måneder ved stråledose 2–3 Gy og fem år eller mer for stråledoser 4–6 Gy

(20). Stråledoser over 6 Gy medfører som regel irreversibel azoospermi.

Strålebehandling av iliakalregionen, tidligere brukt til behandling ved testikkelkreft, medførte stråledoser til testiklene på nivå 0,32 Gy. Etter begrensning av strålefeldet til de paraaortale lymfeknuter ble stråledosen til testiklene redusert til 0,09 Gy (21). Strålebehandling med omvendt Y-felt tidligere



Figur 3 Antall menn henvist til Kvinneklinikken, Rikshospitalet for nedfrysing av sæd før kreftbehandling

brukt ved Hodgkins lymfom, resulterte i gonadedoser på 1,5–2 Gy, redusert til 0,6–0,9 Gy ved bruk av gonadeskjerming (V. Jetne, Radiumhospitalet, upubliserte data, 1974).

Strålebehandlingens effekt på gonadefunksjonen kan også være av betydning for menn i eldre aldersgrupper, med diagnoser som prostata-, blære- eller rectumcancer. Strålebehandling er en viktig behandlingsmodalitet ved disse kreftformene og kan medføre stråledoser (i form av spredt stråling) til gonadene på 0,4–18,7% av måldosen (22, 23). Dueland og medarbeidere fant reduksjon i testosteronnivået med samtidig konsentrasjonsøkning av LH / FSH etter strålebehandling for rectumcancer (46–50 Gy) (n = 25) (24). 35% av pasientene hadde testosteronnivå lavere enn referanseverdien ved avslutning av strålebehandling. Imidlertid var siste blodprøve tatt 4–6 uker etter avsluttet strålebehandling, og denne studien sier ikke noe om disse forandringene persisterer over lengre tid. Tilsvarende hormonforandringer er blitt funnet etter kurativ strålebehandling for prostatacancer (25).

Kirurgi

Kirurgi som affiserer gonadene, penis eller innervasjonen og blodtilførselen til disse organer, kan medføre redusert evne til å få barn. Tidligere opplevde omtrent 90% av pasientene tap av antegrad ejakulasjon etter radikal retroperitoneal lymfeknudedisseksjon som ledd i behandling for testikkelkreft. På begynnelsen av 1990-tallet gikk man over til nervesparende radikal retroperitoneal lymfeknudedisseksjon som førte til preservering av antegrad ejakulasjon hos majoriteten av pasientene (26).

Langtidsfølger av langvarig endokrin hypogonadisme

Langvarig endokrin hypogonadisme (lavt testosteronnivå/høyt LH-nivå) er ikke sjelden assosiert med kliniske symptomer som redusert energi, muskelsvakhet, depresjon, utilfredsstillende seksualitet og prematur osteoporose (27–29). I tillegg har hypogonadale kreftoverlevende menn økt risiko for å utvikle komponenter av metabolsk syndrom

(hypertoni, hyperlipidemi, insulinhyposensitivitet, overvekt) (30, 31), slik at de utvikler aldringsrelaterte problemer prematurt.

Forebygging av gonadal skade før kreftbehandling

For en ung kreftpasient er det av stor psykologisk betydning at han etter screeningsundersøkelse av serum med henblikk på gonadal funksjon og eventuelt sædanalyse blir orientert om risikoer som truer hans gonadale funksjon på grunn av kreftsykdommen og/eller behandlingen, og at det diskuteres eventuelle tiltak. Det er en selvfølge at pasientansvarlig lege avtaler med pasienten den mest gonade- og fertilitetssparende behandling uten at sannsynligheten for helbredelse reduseres (nervesparende og testiskonserverende kirurgi, gonadeskjerming under strålebehandling og minimalt gonadotoksiske cytostatika). Pasienten bør få tilbud om sædnedfrysing. Nedfrysing av testisbiopsier med planlagt autografting etter opptining er imidlertid fortsatt på et eksperimentelt stadium og tilbys ikke i Norge. Det finnes i dag ingen effektiv medikamentell behandling som reduserer faren for mannlig gonadal skade induisert ved cytotoxisk behandling.

Oppfølging av gonadal skade etter kreftbehandling

Særlig etter intensiv kjemoterapi og høydose kranial strålebehandling bør pasienten livet ut undersøkes regelmessig med henblikk på prematur endokrin hypogonadisme. Imidlertid kjenner man ikke til noen medikamenter som øker testosteronproduksjonen eller spermatogenesis ved primær hypogonadisme. Substitusjonsbehandling med testosteron bør vurderes igangsatt ved eksisterende kliniske symptomer og/eller gjentatte testosteronverdier under nedre grense for normalområdet, noe avhengig av pasientens alder. Dette på grunn av relasjonen mellom mannlig hypogonadisme og utvikling av komponenter av metabolsk syndrom (27, 28, 31).

Ved ufrivillig infertilitet bør årsaken kartlegges før eventuelt assistert befruktning. Ved tilstander som hindrer sædtransport, kan spermier fremskaffes under behandling med alfablokkere, ved elektroejakulasjon eller sentrifugering av postmasturbasjonsurin. En mulighet er også å aspirere sædcellene fra testiklene eller bitestiklene til bruk ved assistert befruktning.

Så langt er det ingen holdepunkter for økt misdannelsesrate hos barn av fedre som har fått cytotoxisk behandling (11, 32).

Assistert befruktning

I Norge har det vært og er en restriktiv lovgivning når det gjelder assistert befruktning i forhold til i andre vestlige land. I 1980 ble Norges første sædbank etablert ved Regionssykehuset i Trondheim, og fra dette året har mannlige kreftpasienter hatt muligheten til langtidslagring av sæd før oppstart av behandling. Rikshospitalet etablerte sædbank i

1995 (fig 3). Tidlig på 1980-tallet ble assistert befruktning utført som intrauterin inseminasjon. In vitro-fertilisering (IVF) har vært utført siden 1988, mens intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI) har vært tilgjengelig siden 1995. I de senere år er det blitt mulig å få utført ekstraksjon eller aspirasjon av sædceller fra testiklene eller bitestiklene. I tillegg er bruk av donorsæd en mulighet. Både utenlandske og norske studier har vist at kun en liten andel mannlige kreftpasienter bruker sin kryopreserverte sæd lagret før oppstart av kreftbehandling til å oppnå farskap etter avsluttet behandling (10, 33–35). I Norge praktiseres det en øvre grense på 55 år for nedfrysning av sæd før igangsettelse av kreftbehandling. Unntak vurderes i enkelttilfeller.

Konklusjon

Ved større pelvoabdominale kirurgiske inngrep og cytotoxisk kreftbehandling bør pasientansvarlig lege sammen med pasienten vurdere risiko for gonadal skade og ufrivillig infertilitet. Sædnedfrysing bør diskuteres og tilbys alle menn under 55 år, som ser for seg ønske om farskap etter kreftbehandling. Etter intensiv cytotoxisk kreftbehandling bør pasienten kontrolleres livet ut med henblikk på endokrin hypogonadisme. Ufrivillig barnløse kreftoverlevende menn bør, som ledd i rehabiliteringen, tilbys utredning, rådgivning og eventuelt assistert befruktning.

Litteratur

- Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ et al. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 801–7.
- Fossa SD, Abyholm T, Aakvaag A. Spermatogenesis and hormonal status after orchiectomy for cancer and before supplementary treatment. *Eur Urol* 1984; 10: 173–7.
- Lampe H, Horwich A, Norman A et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1239–45.
- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G et al. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. *Hum Reprod* 2000; 15: 1958–61.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972–8.
- Fitoussi, Eghbali H, Tchen N et al. Semen analysis and cryoconservation before treatment in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2000; 11: 679–84.
- Rueffer U, Breuer K, Josting A et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001; 12: 1307–11.
- Viviani S, Ragni G, Santoro A et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1389–92.
- Brydøy M, Fossa SD, Klepp O et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580–8.
- Kiserud CE, Fossa A, Holte H et al. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br J Cancer* 2007; 96: 1442–9.
- Fossa SD, Magelssen H, Melve K et al. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst* 2005; 34: 77–82.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–31.

>>>

13. Clark ST, Radford JA, Crowther D et al. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and a seven-drug hybrid regimen. *J Clin Oncol* 1995; 13: 134-9.
14. Tal R, Botchan A, Hauser R et al. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum Reprod* 2000; 15: 1985-8.
15. Viviani S, Santoro A, Ragni G et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 601-5.
16. Howell SJ, Radford JA, Ryder WD et al. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1493-8.
17. Bonadonna G, Santoro A, Viviani S et al. Gonadal damage in Hodgkin's disease from cancer chemotherapeutic regimens. *Arch Toxicol* 1984; 7: 140-5.
18. van der Kaaij MAE, Heutte N, Le Stang N et al. 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. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2825-32.
19. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 239-47.
20. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst* 2005; 34: 12-7.
21. Jacobsen KD, Olsen DR, Fossa K et al. External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 95-102.
22. Budgell GJ, Cowan RA, Hounsell AR. Prediction of Scattered Dose to the Testes in Abdominopelvic Radiotherapy. *Clin Oncol* 2001; 13: 120-5.
23. Hermann RM, Henkel K, Christiansen H et al. Testicular dose and hormonal changes after radiotherapy of rectal cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 83-8.
24. Dueland S, Guren MG, Olsen DR, et al. Radiation therapy induced changes in male sex hormone levels in rectal cancer patients. *Radiother Oncol* 2003; 68: 249-53.
25. Grigsby PW, Perez CA. The effects of external beam radiotherapy on endocrine function in patients with carcinoma of the prostate. *J Urol* 1985; 135: 726-7.
26. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999; 80: 249-55.
27. Greenfield DM, Walters SJ, Coleman RE et al. Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3476-84.
28. Howell SJ, Radford JA, Adams JE et al. The impact of mild Leydig cell dysfunction following cytotoxic chemotherapy on bone mineral density (BMD) and body composition. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 609-16.
29. Basaria S, Denis CM, Michael AC et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106: 581-8.
30. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3979-83.
31. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3718-25.
32. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 45-52.
33. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril* 2004; 81: 342-8.
34. Magelssen H, Haugen TB, von Düring V et al. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol* 2005; 48: 779-85.
35. Ragni G, Somigliana E, Restelli L et al. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer* 2003; 97: 1624-9.

Manuskriptet ble mottatt 30.8. 2007 og godkjent 10.1. 2008. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.