

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und
Jugendalter: Europäische Interventionsstudie zur Patientenaufklärung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisabeth Korte

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	3
1.1	Abstract (in Deutsch und Englisch).....	3
1.2	Einführung	6
1.3	Methodik.....	9
1.4	Ergebnisse	13
1.5	Diskussion	17
1.6	Literaturverzeichnis	25
2	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	31
3	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	35
4	Lebenslauf	66
5	Publikationsliste	68
6	Danksagung.....	70

1 Zusammenfassung

1.1 Abstract (in Deutsch und Englisch)

Hintergrund: Unfruchtbarkeit stellt eine relevante Spätfolge nach einer Krebsbehandlung dar. Eine ausführliche und verständliche Aufklärung über behandlungsbedingte Fruchtbarkeitsrisiken und Optionen zum Fertilitätserhalt ist die Voraussetzung dafür, dass betroffene Jugendliche und ihre Eltern eine informierte Entscheidung zur Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen treffen können. In einer multizentrischen Interventionsstudie untersuchten wir, wie die Verwendung von Patienteninformationsmaterial das Wissen über Fertilität, die selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit sowie die Inanspruchnahme von Kryokonservierung beeinflusst.

Methodik: Die Studie wurde in elf pädiatrisch-onkologischen Zentren in vier europäischen Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle neu diagnostizierten Patient*innen im Alter von ≥ 13 Jahren, die mit Chemo- und/oder Strahlentherapie behandelt wurden. Die Kontrollgruppe erhielt eine derzeit übliche Patientenaufklärung bei Erstdiagnose. In der Interventionsgruppe wurde die Patientenaufklärung durch geschlechtsspezifisches und bebildertes Informationsmaterial unterstützt. Patient*innen und Eltern wurden gebeten, drei Monate (t0) und sechs Monate (t1) nach Erstdiagnose einen Fragebogen auszufüllen.

Ergebnisse: In der Kontrollgruppe nahmen 113/142 Patient*innen (79,6 %) und 111/142 Eltern (78,2 %) teil, in der Interventionsgruppe waren es 101/134 Patient*innen (75,4 %) und 99/134 Eltern (73,9 %). Das Wissen über Fertilität war bei den Patient*innen und Eltern in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe, für die Unterschiede wurde jedoch keine statistische Signifikanz ermittelt (Mittelwertsunterschiede Patient*innen: 1,62 (t0) / 2,17 (t1); Eltern: 2,23 (t0) / 2,2 (t1)). Die selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit verbesserte sich sowohl bei den Patient*innen ($p = 0,046$, $d = 0,27$) als auch bei den Eltern ($p = 0,046$, $d = 0,48$) in der Interventionsgruppe. Bei der Inanspruchnahme von Kryokonservierung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (32,7 %, 37/113) und der Interventionsgruppe (36,6 %, 37/101). In der Kontrollgruppe war Kryokonservierung assoziiert mit dem Geschlecht ($OR = 0,10$, $CI: 0,02-0,43$), Alter ($OR = 1,56$, $CI: 1,08-2,26$) und dem Erhalt von Informationen über fertilitätserhaltende Maßnahmen ($OR = 33,66$, $CI: 2,10-539,57$). In der Interventionsgruppe war Kryokonservierung mit

dem Geschlecht ($OR = 0,09$, $CI: 0,03-0,33$) und dem geschätzten Unfruchtbarkeitsrisiko ($OR = 43,67$, $CI: 2,16-883,97$) assoziiert.

Schlussfolgerung: In der Interventionsgruppe, bei der die Patientenaufklärung durch Informationsmaterial unterstützt wurde, zeigte sich ein höheres Wissen über Fertilität und eine verbesserte selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit bei Patient*innen und Eltern. Die Kryokonservierungsrate stieg durch die Intervention insgesamt nicht an, allerdings schien das individuelle Fertilitätsrisiko mehr in das Bewusstsein gerückt zu werden. Neben der Bereitstellung einer Fertilitätsaufklärung für alle jugendliche*n Krebspatient*innen sollte berücksichtigt werden, dass Möglichkeiten zum Fertilitätserhalt sowohl verfügbar als auch finanziell tragbar sein müssen. Weitere Forschung zur Erweiterung der bereits bestehenden Optionen ist erforderlich.

Background: *Infertility is a relevant late effect of cancer treatment. Detailed and understandable information about treatment-related fertility risks and fertility preservation options is a prerequisite for affected adolescents and their parents to make an informed decision on the use of fertility preservation measures. Within a multicenter intervention study, we investigated how the use of patient information material influences knowledge about fertility, patient empowerment and the use of cryopreservation.*

Methods: *The study was conducted in eleven pediatric oncology centers in four European countries. All newly diagnosed patients aged ≥ 13 years treated with chemotherapy and/or radiotherapy were included. The control group received patient education "as usual" at initial diagnosis. In the intervention group, patient education was supported by gender-specific and illustrated information material. Patients and parents were asked to complete a questionnaire three months (t_0) and six (t_1) months after initial diagnosis.*

Results: *The study involved 113/142 patients (79.6%) and 111/142 parents (78.2%) in the control group and 101/134 patients (75.4%) and 99/134 parents (73.9%) in the intervention group. Knowledge about fertility was higher among both patients and parents in the intervention group than in the control group, but no statistical significance was determined (differences in mean values patients: 1.62 (t_0) / 2.17 (t_1); parents: 2.23 (t_0) / 2.2 (t_1)). Empowerment improved in both patients ($p = 0.046$, $d = 0.27$) and parents ($p = 0.046$, $d = 0.48$) in the intervention group. Cryopreservation rates showed*

no significant difference between the control group (32.7%, 37/113) and the intervention group (36.6%, 37/101). In the control group, cryopreservation was associated with gender (OR = 0.10, CI: 0.02–0.43), age (OR = 1.56, CI: 1.08–2.26) and recall of information on fertility preservation (OR = 33.66, CI: 2.10–539.57). In the intervention group, cryopreservation was associated with gender (OR = 0.09, CI: 0.03–0.33) and the estimated infertility risk (OR = 43.67, CI: 2.16–883.97).

Conclusion: *The intervention group, in which patient education was supported by information material, showed higher knowledge about fertility and an improved empowerment among patients and parents. Cryopreservation rates did not overall increase following the intervention, but there seemed to be more awareness of the individual fertility risk. In addition to providing fertility counselling for every adolescent cancer patient, fertility preservation has to be both available and affordable. Further research to extend fertility preservation options is needed.*

1.2 Einführung

Ungefähr eins von 285 Kindern wird vor dem Alter von 20 Jahren an Krebs erkranken (1). Erfreulicherweise ist die Krebsmortalität bei Kindern und Jugendlichen von 2000 bis 2010 weiter zurückgegangen (2) und die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate über alle Tumorformen hinweg beträgt in den entwickelten Ländern 80 % (3). Die Zahl der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter in Europa wird im Jahr 2020 auf fast 500.000 geschätzt (4). Aufgrund der wachsenden Zahl der Überlebenden rückt zunehmend auch die Minimierung von Spätfolgen der onkologischen Behandlung in den Vordergrund, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Überlebenden von Krebs im Kindes- und Jugendalter haben noch ihr ganzes Erwachsenenleben vor sich. Jedoch erleiden etwa zwei Drittel der Überlebenden durch die Krebsbehandlung verursachte Spätfolgen (5, 6).

Eine mögliche Spätfolge der onkologischen Behandlung ist die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Das Risiko für eine Fruchtbarkeitsstörung ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie der Art der Erkrankung, dem Alter zum Zeitpunkt der Behandlung sowie der Therapieform und -intensität (7, 8). Bei etwa einem Drittel der in ihrer Kindheit oder Jugend wegen Krebs behandelt ehemaligen Patient*innen wurden Fertilitätsschädigungen festgestellt, welche zu einer Verkürzung des fruchtbaren Zeitfensters oder zur gänzlichen Unfruchtbarkeit führten (9, 10). Bei Patient*innen, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten hatten, zeigten sogar über zwei Drittel Anzeichen einer Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung (11). Vereinzelt ist innerhalb einiger Jahre nach Chemo- und/oder Strahlentherapie jedoch auch eine Erholung der Gonadenfunktion möglich (12).

Auch wenn die fruchtbarkeitsbezogene Sorge vielleicht zunächst als untergeordnetes Problem im Vergleich zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung erscheint, wünschen sich nach überstandener Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter die Mehrheit der Betroffenen ein eigenes Kind (13, 14). Ehemalige Krebspatient*innen, die nach ihrer Erkrankung ihren Kinderwunsch erfüllen konnten, verbanden die Elternschaft mit Dankbarkeit, Glück und dem Gefühl von Normalität (15). Dementgegen wurde insbesondere bei kinderlosen Überlebenden die Sorge über eine therapiebedingte Unfruchtbarkeit mit einer Verminderung des psychischen Wohlbefindens und der Lebensqualität in Verbindung gebracht (16).

Klinische Praxisleitlinien empfehlen eine frühzeitige Aufklärung der Patient*innen über das Infertilitätsrisiko durch die onkologische Behandlung und die verfügbaren fertilitätserhaltenden Maßnahmen und/oder die Überweisung zu einer Fachperson für Reproduktionsmedizin, um die Möglichkeit zum Fertilitätserhalt zu schaffen (17). Fertilitätserhaltende Maßnahmen sollten möglichst vor Beginn der onkologischen Behandlung ergriffen werden. Die Kryokonservierung von Spermien ist eine gut etablierte Methode für postpubertäre männliche Patienten (18-20). Zu den Optionen für postpubertäre weibliche Patientinnen gehören die Kryokonservierung von Eizellen oder Ovarialgewebe (18, 21-23). Liegen die Ovarien bei einer Strahlentherapie im Bestrahlungsfeld, so ist je nach Strahlendosis sowohl bei prä- als auch postpubertären Patientinnen eine chirurgische Transposition der Ovarien zu erwägen (21, 22). Bei präpubertären Patient*innen ist Kryokonservierung bislang nur experimentell möglich, da die In-Vitro-Maturation von präpubertärem Gonadengewebe noch keine etablierte Methode darstellt (18, 19, 21).

Die Rate der jungen Patient*innen, die vor einer onkologischen Behandlung fertilitätserhaltende Maßnahmen ergreifen, variiert: In einer Studie mit 43 ehemaligen Patient*innen, die im Alter von 14 bis 18 Jahren mit Krebs diagnostiziert wurden, hatten 28 % der männlichen und keine der weiblichen Teilnehmenden fertilitätserhaltende Maßnahmen vor der Behandlung ergriffen (24). Klosky et al. berichteten, dass von 146 männlichen Jugendlichen, die neu mit Krebs diagnostiziert wurden, 53 % einen Sammelversuch unternahmen und 44 % erfolgreich Spermien gewinnen konnten (25). In einer anderen Studie mit 550 Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die im Alter von 15 bis 39 Jahren an Krebs erkrankt waren, hatten 49 % der männlichen und 22 % der weiblichen Teilnehmenden Maßnahmen zum Fertilitätserhalt ergriffen (26).

Häufig erinnern sich Krebsüberlebende nicht daran, bei Diagnosestellung über das Risiko für eine Unfruchtbarkeit informiert worden zu sein (27, 28). Eine systematische Übersichtsarbeit von Logan et al. kam zu dem Ergebnis, dass die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Patient*innen oftmals nicht umgesetzt werden, so werden Patient*innen im reproduktionsfähigen Alter nicht ausreichend über das Risiko für mögliche Fertilitätsbeeinträchtigungen informiert und selten an Fachpersonen für Reproduktionsmedizin überwiesen (29). Barrieren von Seiten der behandelnden Ärzt*innen, die einer Fertilitätsdiskussion im Wege stehen, sind beispielsweise Unkenntnis über Fertilitätsrisiken und fertilitätserhaltende Maßnahmen, fehlende Vertrautheit mit den Überweisungsprozessen, Zweifel an den

Erfolgsraten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen sowie mangelnde Übereinstimmung mit den Leitlinien bezüglich Fertilitätserhalt (30). Ein Mangel an zeitlichen Ressourcen kann ebenfalls zu einer unzureichenden Thematisierung von Seiten der behandelnden Ärzt*innen beitragen (31).

Dabei ist eine ausführliche und verständliche Aufklärung über die Auswirkungen der Krebsbehandlung auf die Fertilität und Möglichkeiten des Fertilitätserhalts Voraussetzung dafür, dass die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten eigenverantwortlich genutzt oder abgelehnt werden können (13). Jugendliche Krebspatient*innen wünschen sich diesbezüglich umfassende Informationen, jedoch unterschätzen Eltern und medizinisches Fachpersonal manchmal die Bedeutung von Fertilität für die Betroffenen (32). Werden Informationen zu Fertilitätsrisiken und Fertilitätserhalt auf eine einfühlsame, unterstützende Art vermittelt, kann dies zum sozialen Wohlbefinden der jungen Krebspatient*innen beitragen (33). Darüber hinaus kann die Thematisierung von Fertilitätserhalt von den Patient*innen und ihren Familien als Zeichen der Hoffnung für die Zukunft gesehen werden (34). Patient*innen, die über eine mögliche Fertilitätsbeeinträchtigung informiert wurden, ließen zudem ihren Fertilitätsstatus häufiger überprüfen und erhöhten somit ihre Chancen auf eine biologische Elternschaft (13).

Neben ausreichender Zeit für eine ausführliche Aufklärung über Fertilitätsrisiken und Möglichkeiten des Fertilitätserhalts können Patient*innen auch durch die Bereitstellung von altersentsprechendem schriftlichem Informationsmaterial bei behandlungsbezogenen Entscheidungen unterstützt werden (35). Unter erwachsenen Krebspatient*innen gab eine große Mehrheit derer, die von ihren behandelnden Ärzt*innen schriftliches Aufklärungsmaterial über Fruchtbarkeit erhalten hatten an, dass sie das Material als hilfreich empfunden hatten (36). Dabei können Aufklärungsmaterialien sowohl Ärzt*innen im Kommunikationsprozess unterstützen als auch das Verständnis und Erinnerungsvermögen auf Seiten der Patient*innen verbessern. Da fertilitätserhaltende Maßnahmen bei an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen jedoch nach wie vor zu wenig genutzt werden, ist weitere Forschung notwendig, um die Zahl der verpassten Gelegenheiten zu reduzieren (37).

Zielsetzung

In der vorliegenden Studie wurde zunächst die aktuelle Praxis der Fertilitätsaufklärung für jugendliche Krebspatient*innen in vier europäischen Ländern erhoben.

Anschließend wurde untersucht, ob und auf welche Weise die Aufklärung durch die Einbindung von altersentsprechendem und laienverständlichem Informationsmaterial über behandlungsbedingte Fruchtbarkeitsrisiken und Optionen zum Fertilitätserhalt beeinflusst wird. Folgende Endpunkte wurden hierbei betrachtet: 1) Wissen über Fertilität, 2) selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit und 3) Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen.

1.3 Methodik

Studiendesign

Im Rahmen von PanCareLIFE, einem durch das Siebte Rahmenprogramm der Europäischen Gemeinschaft für Forschung, technologische Entwicklung und Demonstration geförderten Projekt (Grant Agreement Nr. 602030), führten wir eine prospektive, internationale, multizentrische, klinische Interventionsstudie zur Patientenaufklärung durch. Die Studie wurde unter der Leitung von Professor Dr. med. Anja Borgmann-Staudt an der Charité – Universitätsmedizin Berlin in 11 pädiatrisch-onkologischen Abteilungen in Deutschland, Österreich, Polen und der Tschechischen Republik durchgeführt. Die Interventionsstudie wurde in zwei Studienphasen durchgeführt: Zwischen März 2014 und Januar 2016 wurden Patient*innen und deren Eltern für die Kontrollgruppe rekrutiert und von April 2016 bis Oktober 2017 erfolgte die Rekrutierung für die Interventionsgruppe. Alle Patient*innen, die innerhalb des Studienzeitraums in den teilnehmenden Kliniken aufgenommen wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeladen, an der Studie teilzunehmen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Alle neu diagnostizierten Patient*innen im Alter von ≥ 13 Jahren, bei denen eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erforderlich war, kamen für eine Studienteilnahme in Frage. Patient*innen mit Tumorrezidiv, sekundären Malignomen oder einer ungünstigen Prognose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden ausgeschlossen, sowie Patient*innen, die der geschriebenen Landessprache nicht mächtig waren oder kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen.

Ethische Grundlagen und Datenschutz

Die koordinierende Studienzentrale an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhielt am 04.04.2014 ein positives Ethikvotum von dem lokalen Ethikkomitee (EA2/155/11). Die teilnehmenden Kliniken erhielten jeweils von ihren lokalen Ethikkommissionen

positive Ethikvoten. Bei der Erhebung und Aufbewahrung der personenbezogenen Daten wurden anerkannte Datenschutzmaßnahmen angewendet. Die Datenerfassung und Auswertung erfolgten pseudonymisiert. Nur die erhebende Klinik war in der Lage, den Patientennamen der jeweiligen Identifikationsnummer zuzuordnen. Patientennamen wurden nicht an das koordinierende Studienzentrum übermittelt.

Datenerhebung

Für die Teilnahme wurde in beiden Studiengruppen die schriftliche Einwilligung der Patient*innen und der Erziehungsberechtigten eingeholt. Die teilnehmenden Patient*innen und ihre Eltern wurden gebeten zu zwei Zeitpunkten nach Diagnosestellung (Zeitpunkt t0 nach drei Monaten und Zeitpunkt t1 nach sechs Monaten) jeweils einen Fragebogen¹ auszufüllen. Die papierbasierten Fragebögen wurden von den Teilnehmenden persönlich während des stationären Aufenthalts oder bei Klinikterminen ausgefüllt. Neben Fragen zur Erinnerung an erhaltene Patientenaufklärung, zur Einschätzung des eigenen Fertilitätsrisikos sowie Wissensfragen zu Fertilität und fertilitätserhaltenden Maßnahmen wurden in den Fragebögen auch sozioökonomische Daten erhoben. Die Kerndaten der Patient*innen, einschließlich Diagnose und Therapieschema, wurden aus medizinischen Aufzeichnungen gewonnen.

Durchführung

In der ersten Phase der Studie wurde in der Kontrollgruppe die „Patientenaufklärung nach dem derzeit üblichen Standard“ evaluiert. Hierbei erhielten die Patient*innen bei Diagnosestellung ein reguläres Aufklärungsgespräch, orientiert an den Protokollen der Therapieoptimierungsstudien (TOS) der Fachgesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH). In der zweiten Phase der Studie erfolgte die „Patientenaufklärung mit Intervention“. Hierfür wurde im Vorfeld der Studie gemeinsam mit Fachexpert*innen, Patient*innen und Angehörigen altersentsprechend illustriertes, geschlechtsspezifisches und laienverständliches Patienteninformationsmaterial (Informationsblätter und Broschüren) über Fertilitätsrisiken sowie mögliche fertilitätserhaltende Maßnahmen entwickelt und in die weiteren Sprachen (Polnisch und Tschechisch) übersetzt. Den Teilnehmenden der Interventionsgruppe wurde im

¹ Die Studienfragebögen sind online verfügbar unter:
https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/pancarelife_interventionstudy_patient_education_2013_2018/

Aufklärungsgespräch bei Diagnosestellung zunächst das Informationsblatt ausgehändigt. Das Informationsblatt enthielt einen Abschnitt, in dem der*die aufklärende Ärzt*in gemeinsam mit dem*der Patient*in und den Erziehungsberechtigten das individuelle Fertilitätsrisiko bei der geplanten Therapie als hohes, mittleres oder geringes Risiko einstuft. Die Risikoeinstufung der geplanten Therapie konnte der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zu Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen entnommen werden. Die Patient*innen konnten außerdem angeben, ob sie weitere Fragen hatten und ob sie fertilitätserhaltende Maßnahmen ergreifen wollten. Nach dem Ausfüllen des ersten Fragebogens zum Zeitpunkt t0 erhielten die Patient*innen die oben beschriebene Patientenbroschüre mit ausführlicheren Informationen.

Ergebnisvariablen

Das Ergebnis der „Patientenaufklärung mit Intervention“ wurde an folgenden Endpunkten gemessen und im Vergleich zu den Ergebnissen der Kontrollgruppe evaluiert:

1) Wissen über Fertilität

Die Hypothese lautete, dass Patient*innen der Interventionsgruppe sowie deren Eltern nach der Aufklärung über ein größeres reproduzierbares Wissen hinsichtlich der vermittelten Inhalte verfügen als Patient*innen und Eltern der Kontrollgruppe. Das Wissen über Fertilität wurde dabei anhand von sechs geschlechtsspezifischen Multiple-Response-Fragen mit insgesamt 37 Antwortmöglichkeiten getestet. Die Fragen bezogen sich auf folgende Themen: Risikofaktoren für Unfruchtbarkeit, Zeichen für Fruchtbarkeit, Hormonersatzbehandlung, fertilitätserhaltende Maßnahmen vor und nach der Pubertät sowie Möglichkeiten der künstlichen Befruchtung. Für jede richtige Antwort wurden zwei Punkte vergeben, sodass die Spannweite von 0 bis 74 Punkten reichte. Als ausreichendes Wissen wurde definiert, wenn mindestens 50 % der maximalen Punktzahl erreicht wurden (≥ 37 Punkte).

2) Selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit

Die Hypothese lautete, dass Patient*innen und Eltern der Interventionsgruppe sich subjektiv eher in die Lage versetzt sehen, eine Entscheidung für sich selbst bzw. für das eigene Kind hinsichtlich der Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zu treffen als Patient*innen und Eltern der Kontrollgruppe. Die selbstverantwortliche

Entscheidungsfähigkeit von Patient*innen und Eltern wurde anhand der folgenden Aussage erhoben: „Ich fühle mich durch die gegebene Information genügend informiert, um eine Entscheidung für mich/mein Kind zu treffen“. Antwortmöglichkeiten reichten von „stimme gar nicht zu“, „stimme eher nicht zu“, „teils, teils“, „stimme eher zu“ und „stimme voll und ganz zu“. Von einer ausreichenden selbstverantwortlichen Entscheidungsfähigkeit wurde ausgegangen, wenn die Teilnehmenden „stimme eher zu“ oder „stimme voll und ganz zu“ angaben.

3) Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen

Die Hypothese lautete, dass Patient*innen aus der Interventionsgruppe häufiger fertilitätserhaltende Maßnahmen in Anspruch nehmen als Patient*innen der Kontrollgruppe. Die Information, ob vor der Behandlung mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie eine Kryokonservierung erfolgte, wurde den medizinischen Aufzeichnungen entnommen. Zudem gaben alle teilnehmenden Kliniken Auskunft über die Verfügbarkeit von fertilitätserhaltenden Maßnahmen.

Statistische Methoden

Die Datenanalysen wurden mit der IBM SPSS Statistik-Software, Version 24, durchgeführt. Univariate Analysen wurden mittels nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test, Chi-Quadrat-Test) zum α -Niveau von 5 % durchgeführt. Effektgrößen ($d = 0,20$ – $0,50$ kleiner Effekt, $d = 0,50$ – $0,80$ mittlerer Effekt und $d > 0,80$ großer Effekt) wurden berechnet (38), um die praktische Relevanz der Ergebnisse abzuschätzen. Der Vergleich des Wissenserwerbs zu fertilitätsassoziierten Themen zwischen den Studiengruppen wurde mittels einseitigem (one-tailed) t-Test für unabhängige Stichproben zum α -Niveau von 5 % getestet. Dabei wurden Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den beiden Studiengruppen verglichen. Dabei resultierende p -Werte wurden nach Bonferroni für multiples Testen adjustiert. Missing Values wurden listenweise ausgeschlossen. Multivariable Analysen wurden mittels binär logistischer Regression durchgeführt, um Odds Ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervallen (CI) zu schätzen. Zu diesem Zweck wurde die Ergebnisvariable Wissen über Fertilität anhand des oben beschriebenen Grenzwertes von 50 % der erreichten Gesamtpunktzahl in zwei Gruppen dichotomisiert (1. Gruppe < 50 %, 2. Gruppe ≥ 50 %). Gemäß einer mit GPower durchgeführten Power-Analyse (39) war eine Gesamtstichprobengröße von $n = 184$ erforderlich, um Odds Ratios von $\geq 1,7$ bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 % zu detektieren. Das

Bildungsniveau der Eltern wurde nach der International Standard Classification of Education (ISCED 1997) bestimmt (40) und in drei Bildungsniveaugruppen (niedrig, mittel und hoch) stratifiziert.

1.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Datenanalysen zum Teilnehmerkollektiv einschließlich der Nicht-Teilnehmenden, der aktuell gängigen Patientenaufklärung, zum Einfluss der Intervention auf das Wissen über Fertilität und die selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit sowie die Inanspruchnahme von Kryokonservierung wurden in Form von Originalartikeln (41-43) publiziert. Im Folgenden werden die prägnantesten Ergebnisse dieser Analysen dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse auf die Daten, die mit dem ersten Fragebogen zum Zeitpunkt t0 erhoben wurden.

Stichprobencharakteristika

Im Zeitraum der Datenerhebung für die Kontrollgruppe erfüllten 142 Patient*innen die Einschlusskriterien, von denen 113 an der ersten Fragebogenerhebung drei Monate nach Diagnosestellung (t0) teilnahmen, was einer Rücklaufquote von 79,6 % entspricht. An der zweiten Fragebogenerhebung sechs Monate nach Diagnosestellung (t1) nahmen 106 Patient*innen (74,6 %) teil. Im Zeitraum der Datenerhebung für die Interventionsgruppe erfüllten 134 Patient*innen die Einschlusskriterien, von denen 101 (75,4 %) an der ersten Fragebogenerhebung (t0) und 98 (73,1 %) an der zweiten Fragebogenerhebung (t1) teilnahmen.

Von insgesamt 214 teilnehmenden Patient*innen (Kontroll- und Interventionsgruppe) waren 118 (55,1 %) männlich. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 15,46 Jahre, der Altersmedian lag bei 16 Jahren und die Altersspanne reichte von 12 bis 19 Jahren. Die häufigsten Diagnosen waren Lymphome (89/214, 41,6 %) und Leukämien (38/214, 17,8 %), gefolgt von Knochentumoren (35/214, 16,4 %) und Keimzelltumoren (23/214, 10,7 %). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den teilnehmenden Patient*innen der Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich des Geschlechts, des Alters bei Diagnosestellung, der Verteilung der Krebsdiagnosen und des Landes der behandelnden Klinik. Die Non-Responder-Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Teilnehmenden und Nicht-Teilnehmenden hinsichtlich des Geschlechts, des Alters bei Diagnosestellung und der Verteilung der Krebsdiagnosen.

Von den Eltern nahmen in der Kontrollgruppe 111/142 (78,2 %) an der ersten Fragebogenerhebung (t0) und 103/142 (72,5 %) an der zweiten Fragebogenerhebung (t1) teil. In der Interventionsgruppe nahmen 99/134 Eltern (73,9 %) an der ersten Fragebogenerhebung (t0) und 95/134 (70,9 %) an der zweiten Fragebogenerhebung (t1) teil. Von den 210 teilnehmenden Eltern waren 169 leibliche Mütter (80,5 %) und 30 leibliche Väter (14,3 %), 3 waren weibliche Erziehungsberechtigte (1,4 %) und ein Teilnehmer war ein männlicher Erziehungsberechtigter (0,5 %).

Aktuelle Praxis der Fertilitätsaufklärung (41)

Zur Erfassung der aktuell gängigen Patientenaufklärung zum Thema Fertilität wurde eine Auswertung der Daten der Kontrollgruppe vorgenommen. Hierbei gaben 80,2 % (89/111) der teilnehmenden Patient*innen an, vor der Behandlung über das Risiko einer behandlungsbedingten Unfruchtbarkeit aufgeklärt worden zu sein, wobei sich ein signifikanter Unterschied nach Altersgruppe herausstellte. Demnach gaben 13- bis 15-jährige Patient*innen seltener an, aufgeklärt worden zu sein als ältere Patient*innen (64,1 % vs. 87,2 % bei den 16- bis 17-Jährigen und 90,9 % bei den ≥ 18 -Jährigen, $p = 0,007$). An eine Aufklärung über Möglichkeiten zum Fertilitätserhalt erinnerten sich 73,2 % (82/112) der Patient*innen. Von den Befragten gaben 52,3 % (57/109) an, dass sie sich ausreichend informiert fühlten, um eine Entscheidung über die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zu treffen. Hinsichtlich der selbstverantwortlichen Entscheidungsfähigkeit konnten signifikante Unterschiede bezüglich Altersgruppe, Erhalt von Informationen über das Risiko einer behandlungsbedingten Unfruchtbarkeit und über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgezeigt werden. Gegenüber älteren Patient*innen gaben die Befragten der Altersgruppe der 13- bis 15-Jährigen seltener an, sich ausreichend informiert zu fühlen (31,6 % vs. 60,5 % bei den 16- bis 17-Jährigen und 66,7 % bei den ≥ 18 -Jährigen, $p = 0,026$). Patient*innen, die angaben, über das Risiko einer behandlungsbedingten Unfruchtbarkeit informiert worden zu sein, stimmten häufiger der Aussage zu, durch die gegebene Information eine Entscheidung für sich treffen zu können als Patient*innen, die sich nicht erinnerten informiert worden zu sein (63,2 % vs. 9,5 %, $p < 0,001$). Patient*innen, die angaben, Informationen über fertilitätserhaltende Maßnahmen erhalten zu haben, gaben ebenfalls häufiger an, sich ausreichend informiert zu fühlen als Patient*innen, die sich nicht an eine solche Information erinnern konnten (61,7 % vs. 25,0 %, $p < 0,001$).

Auswertung der Intervention

Die Auswertung der „Patientenaufklärung mit Intervention“ anhand der zuvor definierten Endpunkte ergab folgende Ergebnisse:

1) Wissen über Fertilität (42)

Die Patient*innen der Interventionsgruppe erreichten im Durchschnitt höhere Werte bezüglich des Wissens über Fertilität als die der Kontrollgruppe. Ein Vergleich der Mittelwerte beider Studiengruppen erbrachte einen Unterschied von 1,62 zum Zeitpunkt t0 und von 2,17 zum Zeitpunkt t1 (beide nicht statistisch signifikant). Mittels binär logistischer Regression² konnten Zusammenhänge für das Erreichen eines ausreichenden Wissensstandes über Fertilität mit dem Alter und dem Geschlecht ermittelt werden. Demnach erhöhte sich die Chance³ für das Erreichen eines ausreichenden Wissensstandes mit steigendem Alter der Patient*innen pro Jahr um ca. 26 % ($OR = 1,26$, $CI: 1,04–1,53$) und für Patientinnen verglichen mit männlichen Patienten um mehr als das Dreifache ($OR = 3,27$, $CI: 1,84–5,81$).

In der Elternkohorte erreichten die teilnehmenden Eltern der Interventionsgruppe im Durchschnitt höhere Werte bezüglich des Wissens über Fertilität als die Eltern der Kontrollgruppe. Ein Vergleich der Mittelwerte zeigte einen Unterschied von 2,23 zum Zeitpunkt t0 und von 2,2 zum Zeitpunkt t1 (beide nicht statistisch signifikant). Mittels binär logistischer Regression⁴ konnte eine höhere Chance für das Erreichen eines ausreichenden Wissensstandes für Eltern von älteren Kindern verglichen mit Eltern jüngerer Kinder ($OR = 1,32$, $CI: 1,07–1,62$), für Eltern mit einem hohen Bildungsniveau verglichen mit Eltern mit einem niedrigen Bildungsniveau ($OR = 6,21$, $CI: 2,11–18,3$) sowie für Eltern der Interventionsgruppe verglichen mit Eltern der Kontrollgruppe ($OR = 1,95$, $CI: 1,03–3,71$) ermittelt werden.

2) Selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit (42)

Patient*innen der Interventionsgruppe gaben signifikant häufiger ($p = 0,046$, $d = 0,27$) als die der Kontrollgruppe an, sich ausreichend informiert zu fühlen, um eine

² In die Modellierung einbezogene Variablen: Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (in Jahren), Aufklärung mit oder ohne Intervention.

³ Im Folgenden wird Chance als statistischer Fachterminus im Sinne von „Odds“ verwendet.

⁴ In die Modellierung einbezogene Variablen: Geschlecht des Kindes, Alter des Kindes zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (in Jahren), Geschlecht der Eltern, Bildungsniveau der Eltern, Aufklärung mit oder ohne Intervention.

Entscheidung über die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zu treffen. Mittels binär logistischer Regression⁵ konnten das Alter der Patient*innen, der Erhalt von Informationen über das Risiko einer behandlungsbedingten Fertilitätseinschränkung, das eingeschätzte Fertilitätsrisiko sowie zum Zeitpunkt t1 das Geschlecht als signifikante Prädiktoren für selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit ermittelt werden. Demnach erhöhte sich die Chance, sich ausreichend informiert zu fühlen, pro Lebensjahr um 35 % ($OR = 1,35$, $CI: 1,06-1,72$). Für Patient*innen, die über das Risiko einer behandlungsbedingten Fertilitätseinschränkung informiert wurden, war die Chance, sich ausreichend informiert zu fühlen, um den Faktor 6,5 erhöht, verglichen mit denen, die sich nicht an eine solche Information erinnerten ($OR = 6,59$, $CI: 2,12-20,49$). Des Weiteren wiesen Patient*innen, die ihr Risiko für Unfruchtbarkeit als hoch einschätzten, eine verringerte Chance auf, sich ausreichend informiert zu fühlen, verglichen mit denen mit einem als niedrig eingeschätzten Risiko ($OR = 0,27$, $CI: 0,09-0,87$). Zum Zeitpunkt t1 war für Patientinnen die Chance, sich ausreichend informiert zu fühlen, geringer als für männliche Patienten ($OR = 0,42$, $CI: 0,19-0,95$).

Eltern der Interventionsgruppe gaben signifikant häufiger ($p = 0,046$, $d = 0,48$) als Eltern der Kontrollgruppe an, dass sie sich ausreichend informiert fühlten, um eine Entscheidung zu treffen. Mittels binär logistischer Regression⁶ konnte eine signifikant höhere Chance, sich ausreichend informiert zu fühlen, ermittelt werden für Eltern, die angaben, Informationen über das Risiko einer behandlungsbedingten Fertilitätseinschränkung ($OR = 4,54$, $CI: 1,35-15,28$) sowie Informationen über fertilitätserhaltende Maßnahmen ($OR = 30,53$, $CI: 6,41-145,39$) erhalten zu haben, verglichen mit Eltern, die solche Informationen nicht erhalten hatten. Bei Eltern von Mädchen lag im Vergleich zu Eltern von Jungen die Chance, sich ausreichend informiert zu fühlen, bei lediglich 17 % ($OR = 0,17$, $CI: 0,07-0,38$).

⁵ In die Modellierung einbezogene Variablen: Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (in Jahren), Krebsdiagnose, Land der behandelnden Klinik, Erhalt von Informationen über das Risiko einer behandlungsbedingten Fertilitätseinschränkung und über fertilitätserhaltende Maßnahmen, eingeschätztes Fertilitätsrisiko, Bildungsniveau der Eltern, Aufklärung mit oder ohne Intervention.

⁶ In die Modellierung einbezogene Variablen: Geschlecht des Kindes, Alter des Kindes zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (in Jahren), Krebsdiagnose, Land der behandelnden Klinik, Erhalt von Informationen über das Risiko einer behandlungsbedingten Fertilitätseinschränkung und über fertilitätserhaltende Maßnahmen, eingeschätztes Fertilitätsrisiko, Geschlecht der Eltern, Bildungsniveau der Eltern, Aufklärung mit oder ohne Intervention.

3) Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen (43)

In der Kontrollgruppe nutzten 46,7 % der männlichen Patienten (28/60) und 17,0 % der Patientinnen (9/53) eine Kryokonservierung vor Beginn der onkologischen Behandlung. In der Interventionsgruppe nutzten 53,4 % der männlichen Patienten (31/58) und 14,0 % der Patientinnen (6/43) eine Kryokonservierung zum Fertilitäts-erhalt. Insgesamt lag die Kryokonservierungsrate in der Kontrollgruppe bei 32,7 % (37/113) und in der Interventionsgruppe bei 36,6 % (37/101) (Unterschied nicht statistisch signifikant). Mittels binär logistischer Regression⁷ konnte eine deutlich verminderte Chance für die Inanspruchnahme von Kryokonservierung für Patientinnen verglichen mit männlichen Patienten ermittelt werden ($OR = 0,14$, $CI: 0,06-0,33$). Mit steigendem Alter stieg die Chance der Inanspruchnahme von Kryokonservierung pro Jahr um ca. 30 % an ($OR = 1,30$, $CI: 1,02-1,66$). Patient*innen, die Informationen über fertilitätserhaltende Maßnahmen erhalten hatten, hatten eine deutlich höhere Chance, Kryokonservierung zu nutzen als solche, die nicht informiert worden waren oder sich nicht an eine solche Information erinnerten ($OR = 10,69$, $CI: 2,06-55,55$). Subgruppenanalysen der Kontroll- und Interventionsgruppe zeigten außerdem, dass die Inanspruchnahme von Kryokonservierung in der Interventionsgruppe neben dem Geschlecht auch mit dem geschätzten Fertilitätsrisiko assoziiert war. Demnach war die Chance, Kryokonservierung zu nutzen, deutlich höher bei den Patient*innen, die ihr Fertilitätsrisiko als hoch einschätzten als bei denjenigen, die ihr Risiko für eine behandlungsbedingte Unfruchtbarkeit als niedrig bewerteten ($OR = 43,67$, $CI: 2,16-883,97$).

1.5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden erstmalig systematisch Daten über die Fertilitätsaufklärung von jugendlichen Krebspatient*innen in vier verschiedenen europäischen Ländern erhoben. Zudem wurde untersucht, wie sich eine Einbindung von altersentsprechendem und laienverständlichem Informationsmaterial auf das Wissen über Fertilität, die selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit und die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen auswirkt. Die Rücklaufquote war hoch: 77,5 % aller jugendlichen Krebspatient*innen, die in den elf teilnehmenden

⁷ In die Modellierung einbezogene Variablen: Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (in Jahren), Krebsdiagnose, Land der behandelnden Klinik, Erhalt von Informationen über das Risiko einer behandlungsbedingten Fertilitätseinschränkung und über fertilitätserhaltende Maßnahmen, eingeschätztes Fertilitätsrisiko, Aufklärung mit oder ohne Intervention.

Studienkliniken neu diagnostiziert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, nahmen an unserer Studie teil.

Die aktuell übliche Fertilitätsaufklärung jugendlicher Krebspatient*innen wurde anhand der Kontrollgruppe erfasst. Drei Monate nach Diagnosestellung gab die Mehrheit der teilnehmenden Patient*innen an, vor Beginn der Krebsbehandlung eine Aufklärung über das Risiko einer behandlungsbedingten Fruchtbarkeitseinschränkung und Möglichkeiten zum Fertilitätserhalt erhalten zu haben. Dies ist ein vielversprechendes Ergebnis. Frühere Studien hatten gezeigt, dass sich ehemalige Patient*innen deutlich seltener an eine Fertilitätsaufklärung erinnerten (13, 15). Dies könnte durch verschiedene Faktoren bedingt sein: So wurde unsere Studienkohorte relativ zeitnah nach Diagnosestellung und damit dem Aufklärungsgespräch befragt, sodass die Erinnerungsverzerrung geringer sein könnte als bei vorangegangenen Studien, bei denen die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Befragung deutlich länger war. Zudem sind in den letzten Jahren die Themen Unfruchtbarkeit und Fertilitätserhalt bei Krebspatient*innen zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt. Durch die Veröffentlichung von klinischen Leitlinien steht den Ärzt*innen heutzutage eine bessere Wissensbasis für die Patientenaufklärung zur Verfügung. Weiterhin ist es möglich, dass die aufklärenden Ärzt*innen in den teilnehmenden Studienzentren einen stärkeren Fokus auf die Fertilitätsaufklärung gelegt haben, da sie von der laufenden Studie wussten. Obwohl die Erinnerung an eine stattgefundene Aufklärung im Allgemeinen hoch war, gab jedoch fast die Hälfte der Patient*innen der Kontrollgruppe an, dass sie sich nicht ausreichend informiert fühlten, um eine Entscheidung über die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zu treffen. In einer Studie von Oosterhuis et al. hatten sogar nur etwa ein Drittel der jugendlichen Krebspatient*innen angegeben, dass sie mit dem Umfang der Informationen, die sie über mögliche Auswirkungen der Behandlung auf die Fertilität erhalten hatten, zufrieden waren (44). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Qualität der Aufklärung zu Fertilitätsrisiken und fertilitätserhaltende Maßnahmen weiter verbessert werden sollte, um jugendliche Krebspatient*innen bei der Entscheidungsfindung optimal zu unterstützen.

In unserer Studie wurde des Weiteren untersucht, ob eine Verbesserung der Qualität der Patientenaufklärung durch die Verwendung von Informationsmaterial (Intervention) erreicht werden kann. Sowohl die Patient*innen als auch die Eltern der Interventionsgruppe erreichten im Durchschnitt einen höheren Wissenstand über Fertilität als die der Kontrollgruppe. Für die Elternkohorte wurde ein Zusammenhang

zwischen einer Aufklärung mit Intervention und dem Erreichen eines nach dem von uns angelegten Maßstab ausreichenden Wissens ermittelt. Deutlich wurde außerdem, dass auch das Alter der Patient*innen mit dem Wissen über Fertilität assoziiert ist. Sowohl für ältere Patient*innen als auch für Eltern älterer Kinder war die Chance größer, einen ausreichenden Wissensstand zu erreichen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass jüngere Patient*innen und ihre Familien seltener und/oder weniger Informationen über Fertilität erhalten als ältere Jugendliche und ihre Familien. Vadaparampil et al. beschrieben, dass das Alter eine Barriere bei der Entscheidung des*der Ärzt*in darstellt, Informationen über das Risiko einer Unfruchtbarkeit und der Fertilitätserhaltung weiterzugeben (34). Das Erreichen eines ausreichenden Wissensstandes war bei den Eltern außerdem mit einem höheren Bildungsniveau assoziiert.

Der Stress, über eine potenziell tödliche Krankheit informiert zu werden, kann das Gedächtnis aufgrund einer dysfunktionalen Informationsverarbeitung negativ beeinflussen (45). Dies unterstreicht, dass eingebundenes Informationsmaterial, auf welches auch zu einem späteren Zeitpunkt erneut zurückgegriffen werden kann, hilfreich sein kann, um nachhaltig zu informieren. Es sollte verständlich über relevante Risiken und Prophylaxemöglichkeiten aufklären, wobei die kognitiven Fähigkeiten und das Bildungsniveau der Patient*innen sowie der Eltern berücksichtigt und eine klare und einfache Sprache verwendet werden sollte. Die Patient*innen der Interventionsgruppe, die unser unterstützendes Informationsmaterial erhielten, nutzten zum Wissenserwerb andere Medien wie beispielsweise das Internet signifikant seltener als die Teilnehmenden der Kontrollgruppe (42). Wir nehmen an, dass Informationsmaterial, das von medizinischem Fachpersonal persönlich ausgehändigt wird, nicht nur das Aufklärungsgespräch erleichtert, sondern auch zuverlässigere und relevantere Informationen enthält als durch Internetrecherchen erworbenes Wissen. Zudem können in diesem Kontext aufkommende Fragen direkt fachlich fundiert beantwortet werden.

Sowohl Patient*innen als auch Eltern der Interventionsgruppe gaben signifikant häufiger an, sich ausreichend informiert zu fühlen, um eine selbstverantwortliche Entscheidung über die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zu treffen. Dabei erhöhte der Erhalt von Informationen über das Risiko einer behandlungsbedingten Fertilitätseinschränkung die Chance, dass sich Patient*innen und Eltern ausreichend befähigt fühlten, eine Entscheidung zu treffen. Niedrigeres

Alter bei Patient*innen war mit einer geringeren Chance assoziiert, sich ausreichend informiert zu fühlen. Eine Vermutung, die näher untersucht werden sollte, ist, dass den jüngeren Patient*innen aufgrund eines niedrigeren Wissenstandes über Fertilität die Grundlage für eine informierte, selbstbestimmte Entscheidung fehlte. Sowohl für Patientinnen als auch deren Eltern bestand im Vergleich zu männlichen Patienten bzw. deren Eltern eine geringere Chance, sich ausreichend informiert zu fühlen, um eine selbstverantwortliche Entscheidung zu treffen. Hierfür können verschiedene Gründe verantwortlich sein. Zum einen konnten vier der elf teilnehmenden Zentren keine Kryokonservierungsmaßnahmen für weibliche Patientinnen anbieten, dennoch waren Informationen zu diesen Maßnahmen in den Informationsblättern und Broschüren enthalten. Zum anderen ist Fertilitätserhalt bei weiblichen Patientinnen komplexer und invasiver als bei männlichen Patienten, was die Entscheidungsfindung erschweren kann. Weiterhin wurde gezeigt, dass auch für Patient*innen, die ihr Risiko für eine behandlungsbedingte Unfruchtbarkeit als hoch einschätzten, eine geringere Chance bestand, sich ausreichend informiert zu fühlen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Patient*innen, bei denen Krebs diagnostiziert wurde und die zusätzlich ein hohes Risiko für Unfruchtbarkeit aufweisen, Gefühle der Hilflosigkeit erleben, die das Gefühl der Selbstbestimmung untergraben.

Bezüglich der Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen führte die Intervention nicht zu einer Erhöhung der Gesamtrate der Kryokonservierung. Eine multivariate Subgruppenanalyse zeigte jedoch unterschiedliche Zusammenhänge für die Inanspruchnahme von Kryokonservierung in beiden Studiengruppen: Während in der Kontrollgruppe die Nutzung der Kryokonservierung mit dem Geschlecht, dem Alter und dem Erhalt von Information über fertilitätserhaltende Maßnahmen zusammenhing, war die Nutzung von Kryokonservierung in der Interventionsgruppe mit dem Geschlecht und dem geschätzten Risiko für die Fruchtbarkeit assoziiert. Somit scheint die Verwendung von Informationsmaterial bei der Patientenaufklärung die Chance für eine Inanspruchnahme von Kryokonservierung für Patient*innen mit einem hohen Fertilitätsrisiko und für jüngere Patient*innen zu erhöhen. In beiden Studiengruppen konnte jedoch ein deutlicher Geschlechterunterschied bei der Inanspruchnahme von Kryokonservierung beobachtet werden.

Die Hälfte aller männlichen Teilnehmer unserer Studie nutzte Kryokonservierung, wohingegen nur ein deutlich geringerer Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen dies tat. Frühere Studien zeigten ebenfalls niedrigere Nutzungsraten von fertilitätserhaltenden

Maßnahmen für weibliche Patientinnen im Vergleich zu männlichen Patienten unter an Krebs erkrankten Jugendlichen und jungen Erwachsenen (24, 26, 46). Dieser Unterschied kann dadurch erklärt werden, dass die Kryokonservierung von Spermien eine sichere, zuverlässige und gut verfügbare Methode zum Fertilitätserhalt bei postpubertären männlichen Jugendlichen darstellt (19, 20). Im Gegensatz dazu erfordert die Kryokonservierung von Eizellen bei postpubertären weiblichen Jugendlichen eine hormonelle Stimulation und verzögert daher den Beginn der Krebsbehandlung, was bei vielen Krebserkrankungen im Jugendalter prohibitiv sein kann (19, 21). Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe kann unmittelbar durchgeführt werden, ist jedoch chirurgisch invasiver (22) und birgt das Risiko einer späteren Replantation von Krebszellen (47). Darüber hinaus sind die für weibliche Patientinnen in Frage kommenden Optionen zum Fertilitätserhalt nicht überall verfügbar. In unserer Studie war in den teilnehmenden Studienzentren in der Tschechischen Republik und Polen weder die Kryokonservierung von Eizellen noch von Ovarialgewebe verfügbar. Neben der Verfügbarkeit von fertilitätserhaltenden Maßnahmen gibt es ebenfalls Unterschiede in der Finanzierung einer solchen Behandlung (48, 49).

Es sollten Anstrengungen unternommen werden, Fertilitätsaufklärung in die routinemäßige Krebsversorgung aller jugendlichen Patient*innen zu integrieren, damit die Betroffenen und ihre Familien eine informierte Entscheidung bezüglich fertilitätserhaltender Maßnahmen treffen können und somit, falls gewünscht, ihre Chancen auf biologische Nachkommenschaft erhöhen (13). Jugendliche und deren Eltern schätzen es, trotz der Herausforderungen einer Krebsdiagnose über Fertilität und Konservierungsoptionen zu sprechen (50). Die Qualität und Häufigkeit von Fertilitätsaufklärungen kann durch Schulungen zum Wissenserwerb, zum Erkennen persönlicher Voreingenommenheit und zur Verbesserung der Kommunikationsfähigkeiten sowie durch die Einbeziehung des gesamten medizinischen Teams verbessert werden (51). Die Einführung eines „Toolkits“ für Ärzt*innen zum Thema Fertilitätserhalt hat gezeigt, dass sich das Vertrauen der Ärzt*innen in die Bereitstellung aktueller Informationen für Patient*innen deutlich verbessert hat (52). Um Eltern von Kindern und Jugendlichen bei informierten Entscheidungen bezüglich fertilitätserhaltender Maßnahmen zu unterstützen, wurde eine Entscheidungshilfe von Eltern und Ärzt*innen als relevant und anerkannt befunden, und die Eltern berichteten über ein verbessertes Verständnis von Unfruchtbarkeit und fertilitätserhaltenden

Maßnahmen (53). Die Implementierung eines standardisierten Prozesses für die Kryokonservierung von Spermien sowie die Konsultation eines Fertilitätsspezialisten war mit erhöhten Kryokonservierungsraten bei an Krebs erkrankten männlichen Jugendlichen und jungen Erwachsene assoziiert (25, 54). In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden die Kernkomponenten eines Versorgungsmodells für Onkofertilität identifiziert: Die Dienste sollten über sichere und zuverlässige Überweisungswege verfügen, eine altersgerechte Versorgung bieten und eine medizinische und psychologische Betreuung von der Diagnosestellung über die gesamte Überlebenszeit hinweg umfassen (55). Die Implementierung von fertilitätsbezogener psychologischer Unterstützung in die Regelversorgung kann für Patient*innen und Überlebende von großem Nutzen sein, da fertilitätsbezogene Sorgen und ein unerfüllter Kinderwunsch mit höheren Raten an psychischer Belastung und psychischen Erkrankungen verbunden sind (56).

Limitationen

Um Selektionsverzerrungen zu vermeiden, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien konsekutiv auf alle neu diagnostizierten jugendlichen Krebspatient*innen angewendet, die während des Studienzeitraums in den elf teilnehmenden Zentren aufgenommen wurden. Um die Selbstselektion zu überprüfen, wurden auch die Basisdaten der Non-Responder erhoben. Die Non-Responder waren hinsichtlich des Geschlechts, Alters und der Krebsdiagnosen mit den Respondern vergleichbar. Der Einfluss anderer Faktoren, die die Selbstselektion potenziell beeinflussen könnten (wie beispielsweise das Bildungsniveau der Eltern), kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da diese Non-Responder-Daten nicht verfügbar waren.

Des Weiteren ist eine Beeinflussung der Aufklärungspraxis seitens der teilnehmenden Ärzt*innen durch die Studienteilnahme nicht auszuschließen. Trotz der Anweisung, die Patientenaufklärung in der Kontrollgruppe nach dem derzeit angewendeten Standard durchzuführen, könnten die Ärzt*innen in den teilnehmenden Zentren bereits in der Kontrollphase ausführlicher und häufiger über das Thema Fertilität gesprochen haben, da sie über die laufende Studie informiert waren. Dies könnte die Validität der Ergebnisse insofern beeinträchtigen, als dass eigentlich stärker existierende Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich der untersuchten Fragestellungen möglicherweise nivelliert wurden. Die Prävalenz der

Inanspruchnahme von Kryokonservierung könnte deshalb in den teilnehmenden Zentren ebenfalls höher sein als üblich.

Weiterhin muss als limitierender Faktor berücksichtigt werden, dass sich die Verfügbarkeit von fertilitätserhaltenden Maßnahmen in den teilnehmenden Zentren unterschied und die Inanspruchnahme mit unterschiedlichen Kosten für die Patient*innen und ihre Familien verbunden war. Die Kryokonservierung von Spermien war in allen vier Ländern verfügbar. Die Kryokonservierung von Eizellen und Hodengewebe war nur in Deutschland verfügbar, die Kryokonservierung von Ovarialgewebe nur in Deutschland und Österreich. Eine Transposition der Ovarien war nur in Deutschland und der Tschechischen Republik verfügbar. Um Unterschiede sowohl in der Aufklärungspraxis als auch der Verfügbarkeit von fertilitätserhaltenden Maßnahmen statistisch kontrollieren zu können, wurde das Land der behandelnden Klinik in den multivariaten Analysen als potenzieller Störfaktor berücksichtigt. Darüber hinaus beeinflusst der pubertäre Status die zur Verfügung stehenden Optionen zum Fertilitätserhalt, den wir in unserer Studie nicht explizit erhoben haben. Wir hatten das Einschlusskriterium Alter nach dem durchschnittlichen Alter der Menarche und Spermarche festgelegt, was auch bedeuten kann, dass einzelne Patient*innen noch nicht die Pubertät erreicht hatten. Für präpubertäre Patient*innen bietet die Kryokonservierung von Gonadengewebe gegenwärtig nur begrenzte Chancen auf biologische Nachkommen, womit die Entscheidungsfindung für die betroffenen Eltern eine größere Herausforderung darstellt (57).

Einige Ergebnisse der logistischen Regression weisen breite Konfidenzintervalle auf, was auf unsichere Schätzungen schließen lässt. Es wäre deshalb sinnvoll, die hier verfolgten Fragestellungen in weiteren Studien mit größeren Stichproben zu untersuchen, um die Verlässlichkeit der Befunde zu erhöhen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei der Erfassung der derzeit üblichen Patientenaufklärung in der Kontrollgruppe zeigte sich, dass sich ein relativ hoher Anteil der Studienteilnehmenden daran erinnern konnte, vor der onkologischen Behandlung Informationen über das behandlungsbedingte Risiko für Unfruchtbarkeit und über Möglichkeiten des Fertilitätserhalts erhalten zu haben. Viele Patient*innen fühlten sich jedoch nicht ausreichend informiert, um eine Entscheidung über die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen zu treffen. In der Interventionsgruppe, bei der die

Patientenaufklärung durch speziell entwickeltes Informationsmaterial unterstützt wurde, zeigten Patient*innen und Eltern einen höheren Wissensstand über Fertilität und fühlten sich häufiger ausreichend informiert, um eine selbstverantwortliche Entscheidung bezüglich der Inanspruchnahme von fertilitätserhaltenden Maßnahmen zu treffen. Jedoch zeigte sich, dass insbesondere bei jüngeren Patient*innen weiterer Bedarf besteht, um diese ausreichend zu informieren und ihnen eine selbstverantwortliche Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Um diese Patientengruppe besser zu erreichen, erstellten wir nach Abschluss der Studie zusätzlich zu dem gedruckten Informationsmaterial zusammenfassende Videos⁸. Obwohl kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Nutzung der Kryokonservierung zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe festgestellt werden konnte, zeigte die Analyse Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Prädiktoren für die Inanspruchnahme von Kryokonservierung auf. So stieg in der Gruppe mit Intervention der Anteil der jüngeren Patient*innen, die eine Kryokonservierung in Anspruch nahmen und auch das individuelle Fertilitätsrisiko schien mehr ins Bewusstsein gerückt zu werden. Dies deutet darauf hin, dass mittels einer das individuelle Fertilitätsrisiko einschließenden Aufklärung erreicht werden kann, dass insbesondere diejenigen Patient*innen Maßnahmen zum Fertilitätserhalt ergreifen, die diese am ehesten benötigen werden. Weiterhin bestehen blieb jedoch ein deutlicher Unterschied nach Geschlecht, wobei weibliche Patientinnen deutlich seltener eine Kryokonservierung in Anspruch nahmen als männliche Patienten. Sowohl bei weiblichen im Vergleich zu männlichen als auch bei und präpubertären gegenüber postpubertären Patient*innen stellt die Inanspruchnahme fertilitätserhaltender Maßnahmen weiterhin eine größere Herausforderung dar. Neben der Sicherstellung, dass jede*r jugendliche Krebspatient*in eine verständliche Fertilitätsaufklärung erhält, die eine selbstverantwortliche Entscheidungsfähigkeit ermöglicht, müssen fertilitätserhaltende Maßnahmen sowohl verfügbar als auch finanziell tragbar sein, und es ist weitere Forschung zur Erweiterung der bereits bestehenden Optionen erforderlich.

⁸ Die Aufklärungsvideos sind online verfügbar unter:
https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/videosbroschuerenflyer/

1.6 Literaturverzeichnis

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103.
2. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-506.
3. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sanchez-Perez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):35-47.
4. Vassal G, Schrappe M, Pritchard-Jones K, Arnold F, Basset L, Biondi A, Bode G, Eggert A, Hjorth L, Kamerić L, Kamerić N, Karner S, Kearns P, Kienesberger A, Kowalczyk J, Lack P, Perilongo G, Sullivan R, Tsirou A, Essiaf S, Ladenstein R. The SIOPE strategic plan: A European cancer plan for children and adolescents. *Journal of Cancer Policy*. 2016;8:17-32.
5. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, Jaspers MW, Koning CC, Oldenburger F, Langeveld NE, Hart AA, Bakker PJ, Caron HN, van Leeuwen FE. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297(24):2705-15.
6. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
7. Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcersek M, Holzhausen S, Muller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A. 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(12):2071-8.
8. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6(4):209-18.
9. Balcersek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(7):126-31.
10. Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Muller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil T, Henze G, Borgmann-Staudt A. Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. *Klin Padiatr*. 2010;222(3):145-9.
11. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehlert K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G. Fertility after

- allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271-6.
12. Pfitzer C, Orawa H, Balcerek M, Langer T, Dirksen U, Keslova P, Zubarovskaya N, Schuster FR, Jarisch A, Strauss G, Borgmann-Staudt A. Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(1):135-42.
 13. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, Henze G, Goldbeck L, Keil T. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol.* 2011;29(3):274-85.
 14. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer.* 1999;86(4):697-709.
 15. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology.* 2004;13(10):689-99.
 16. Ussher JM, Perz J. Infertility-related distress following cancer for women and men: A mixed method study. *Psychooncology.* 2019;28(3):607-14.
 17. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994-2001.
 18. American Society for Reproductive Medicine B, Alabama. , Amato P, Brzyski R, Benward J, Stein A, Steinbock B, Wilder B, Reindollar R, Francis L, Zoloth L, McCullough L, Gates E, Robertson J, Daar J, Fisseha S, Ralston S, Sauer M, Spillman M, Rebar R, Tipton S. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1224-31.
 19. Romao RL, Lorenzo AJ. Fertility preservation options for children and adolescents with cancer. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1-2Suppl1):S97-s102.
 20. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constone LS, Bardi E, Boekhout A, Borgmann-Staudt A, Brown MC, Cohn R, Dirksen U, Giwercman A, Ishiguro H, Jahnukainen K, Kenney LB, Loonen JJ, Meacham L, Neggers S, Nussey S, Petersen C, Shnorhavorian M, van den Heuvel-Eibrink MM, van Santen HM, Wallace WH, Green DM. 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 Consortium. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):e75-e90.
 21. Dittrich R, Kliesch S, Schuring A, Balcerek M, Baston-Bust DM, Beck R, Beckmann MW, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Cremer W, Denzer C, Diemer T, Dorn A, Fehm T, Gaase R, Germeyer A, Geue K, Ghadjar P, Goeckenjan M,

- Gotte M, Guth D, Hauffa BP, Hehr U, Hetzer F, Hirchenhain J, Hoffmann W, Hornemann B, Jantke A, Kentenich H, Kiesel L, Kohn FM, Korell M, Lax S, Liebenthron J, Lux M, Meissner J, Micke O, Nassar N, Nawroth F, Nordhoff V, Ochsendorf F, Oppelt PG, Pelz J, Rau B, Reisch N, Riesenbeck D, Schlatt S, Sender A, Schwab R, Siedentopf F, Thorn P, Wagner S, Wildt L, Wimberger P, Wischmann T, von Wolff M, Lotz L. Fertility Preservation for Patients with Malignant Disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) - Recommendations and Statements for Girls and Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(6):567-84.
22. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med.* 2005;353(1):64-73.
 23. Balduzzi A, Dalle JH, Jahnukainen K, von Wolff M, Lucchini G, Ifversen M, Macklon KT, Poirot C, Diesch T, Jarisch A, Bresters D, Yaniv I, Gibson B, Willasch AM, Fadini R, Ferrari L, Lawitschka A, Ahler A, Sanger N, Corbacioglu S, Ansari M, Moffat R, Dalissier A, Beohou E, Sedlacek P, Lankester A, De Heredia Rubio CD, Vettenranta K, Wachowiak J, Yesilipek A, Trigo E, Klingebiel T, Peters C, Bader P. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1406-15.
 24. Benedict C, Shuk E, Ford JS. Fertility Issues in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016;5(1):48-57.
 25. Klosky JL, Wang F, Russell KM, Zhang H, Flynn JS, Huang L, Wasilewski-Masker K, Landier W, Leonard M, Albritton KH, Gupta AA, Casillas J, Colte P, Kutteh WH, Schover LR. Prevalence and Predictors of Sperm Banking in Adolescents Newly Diagnosed With Cancer: Examination of Adolescent, Parent, and Provider Factors Influencing Fertility Preservation Outcomes. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3830-6.
 26. Bann CM, Treiman K, Squiers L, Tzeng J, Nutt S, Arvey S, McGoldrick D, Rechis R. Cancer Survivors' Use of Fertility Preservation. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(12):1030-7.
 27. Cherven BO, Mertens A, Wasilewski-Masker K, Williamson R, Meacham LR. Infertility Education: Experiences and Preferences of Childhood Cancer Survivors. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2016;33(4):257-64.
 28. Loi K, Lau M, Loh SF, Tan YY, Hong GS, Chan MY, Tan AM. Attitudes toward fertility preservation in female cancer patients. *J Reprod Med.* 2010;55(9-10):411-6.
 29. Logan S, Perz J, Ussher J, Peate M, Anazodo A. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology.* 2018;27(3):748-56.

30. Covelli A, Facey M, Kennedy E, Brezden-Masley C, Gupta AA, Greenblatt E, Baxter NN. Clinicians' Perspectives on Barriers to Discussing Infertility and Fertility Preservation With Young Women With Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1914511.
31. Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, Miree C, King LM, Clayton HB, Wilson C, Munster P. Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views. *J Cancer Surviv*. 2007;1(2):146-55.
32. Barlevy D, Wangmo T, Elger BS, Ravitsky V. Attitudes, Beliefs, and Trends Regarding Adolescent Oncofertility Discussions: A Systematic Literature Review. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(2):119-34.
33. Skaczkowski G, White V, Thompson K, Bibby H, Coory M, Orme LM, Conyers R, Phillips MB, Osborn M, Harrup R, Anazodo A. Factors influencing the provision of fertility counseling and impact on quality of life in adolescents and young adults with cancer. *J Psychosoc Oncol*. 2018;36(4):484-502.
34. Vadaparampil S, Quinn G, King L, Wilson C, Nieder M. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Educ Couns*. 2008;72(3):402-10.
35. Logan S, Perz J, Ussher JM, Peate M, Anazodo A. A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive cancer patients aged 14 to 45 years of age. *Psychooncology*. 2018;27(2):401-9.
36. Kelvin JF, Thom B, Benedict C, Carter J, Corcoran S, Dickler MN, Goodman KA, Margolies A, Matasar MJ, Noy A, Goldfarb SB. Cancer and Fertility Program Improves Patient Satisfaction With Information Received. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1780-6.
37. McCracken K, Nahata L. Fertility preservation in children and adolescents: current options and considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(5):283-8.
38. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
39. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-60.
40. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Classifying educational programmes: Manual for ISCED-97 implementation in OECD countries*. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 1999.
41. Korte E, Schilling R, Balcererek M, Campbell H, Dirksen U, Herrmann G, Kepakova K, Kepak T, Klco-Brosius S, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Panasiuk A, Stefanowicz J, Strauß G, Ranft A, Byrne J, Goldbeck L, Borgmann-

- Staudt A. Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(5):e13279.
42. Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, Balcerek M, Dirksen U, Cario H, Kepakova K, Klco-Brosius S, Korte E, Kruseova J, Lackner H, Langer T, Roslan KM, Stefanowicz J, Strauß G, Byrne J. Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients. *Psychooncology*. 2019;28(11):2218-25.
 43. Balcerek M, Schilling R, Byrne J, Dirksen U, Cario H, Fernandez-Gonzalez MJ, Kepak T, Korte E, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Sawicka-Zukowska M, Stefanowicz J, Strauß G, Borgmann-Staudt A. Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries. *Eur J Pediatr*. 2020;179(1):51-60.
 44. Oosterhuis BE, Goodwin T, Kiernan M, Hudson MM, Dahl GV. Concerns about infertility risks among pediatric oncology patients and their parents. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(1):85-9.
 45. Kangas M, Henry JL, Bryant RA. A prospective study of autobiographical memory and posttraumatic stress disorder following cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2005;73(2):293-9.
 46. Shnorhavorian M, Harlan LC, Smith AW, Keegan TH, Lynch CF, Prasad PK, Cress RD, Wu XC, Hamilton AS, Parsons HM, Keel G, Charlesworth SE, Schwartz SM. Fertility preservation knowledge, counseling, and actions among adolescent and young adult patients with cancer: A population-based study. *Cancer*. 2015;121(19):3499-506.
 47. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1514-22.
 48. Rashedi AS, de Roo SF, Ataman LM, Edmonds ME, Silva AA, Scarella A, Horbaczewska A, Anazodo A, Arvas A, Ramalho de Carvalho B, Sartorio C, Beerendonk CCM, Diaz-Garcia C, Suh CS, Melo C, Yding Andersen C, Motta E, Greenblatt EM, Van Moer E, Zand E, Reis FM, Sanchez F, Terrado G, Rodrigues JK, de Meneses ESJM, Smitz J, Medrano J, Lee JR, Winkler-Crepaz K, Smith K, Ferreira Melo ESLH, Wildt L, Salama M, Del Mar Andres M, Bourlon MT, Vega M, Chehin MB, De Vos M, Khrouf M, Suzuki N, Azmy O, Fontoura P, Campos-Junior PHA, Mallmann P, Azambuja R, Marinho RM, Anderson RA, Jach R, Antunes RA, Mitchell R, Fathi R, Adiga SK, Takae S, Kim SH, Romero S, Chedid Grieco S, Shaulov T, Furui T, Almeida-Santos T, Nelen W, Jayasinghe Y, Sugishita Y, Woodruff TK. Survey of Fertility Preservation Options Available to Patients With Cancer Around the Globe. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-16.
 49. Shenfield F, de Mouzon J, Scaravelli G, Kupka M, Ferraretti AP, Prados FJ, Goossens V. Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(1):hox003.

50. Taylor JF, Ott MA. Fertility Preservation after a Cancer Diagnosis: A Systematic Review of Adolescents', Parents', and Providers' Perspectives, Experiences, and Preferences. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):585-98.
51. Quinn GP, Vadaparampil ST, King L, Miree CA, Wilson C, Raj O, Watson J, Lopez A, Albrecht TL. Impact of physicians' personal discomfort and patient prognosis on discussion of fertility preservation with young cancer patients. *Patient Educ Couns*. 2009;77(3):338-43.
52. Kemertzis MA, Ranjithakumaran H, Hand M, Peate M, Gillam L, McCarthy M, Super L, McQuillan S, Drew S, Jayasinghe Y, Orme L. Fertility Preservation Toolkit: A Clinician Resource to Assist Clinical Discussion and Decision Making in Pediatric and Adolescent Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):e133-e9.
53. Allingham C, Gillam L, McCarthy M, Zacharin M, Jayasuriya S, Heloury Y, Orme L, Sullivan M, Peate M, Jayasinghe Y. Fertility Preservation in Children and Adolescents With Cancer: Pilot of a Decision Aid for Parents of Children and Adolescents With Cancer. *JMIR Pediatr Parent*. 2018;1(2):e10463.
54. Shnorhavorian M, Kroon L, Jeffries H, Johnson R. Creating a standardized process to offer the standard of care: continuous process improvement methodology is associated with increased rates of sperm cryopreservation among adolescent and young adult males with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(8):e315-9.
55. Anazodo A, Laws P, Logan S, Saunders C, Travaglia J, Gerstl B, Bradford N, Cohn R, Birdsall M, Barr R, Suzuki N, Takae S, Marinho R, Xiao S, Qiong-Hua C, Mahajan N, Patil M, Gunasheela D, Smith K, Sender L, Melo C, Almeida-Santos T, Salama M, Appiah L, Su I, Lane S, Woodruff TK, Pacey A, Anderson RA, Shenfield F, Ledger W, Sullivan E. How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):159-79.
56. Logan S, Perz J, Ussher JM, Peate M, Anazodo A. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care. *Psychooncology*. 2019;28(1):22-30.
57. Li N, Jayasinghe Y, Kemertzis MA, Moore P, Peate M. Fertility Preservation in Pediatric and Adolescent Oncology Patients: The Decision-Making Process of Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017;6(2):213-22.

2 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Elisabeth Korte, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fertilität nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Europäische Interventionsstudie zur Patientenaufklärung“ („*Fertility after chemotherapy and radiation therapy in childhood and adolescence: European intervention study on patient education*“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren*innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Elisabeth Korte hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

Elisabeth Korte, Ralph Schilling, Magdalena Balcerek, Helen Campbell, Uta Dirksen, Gloria Herrmann, Katerina Kepakova, Tomas Kepak, Stephanie Klco-Brosius, Jarmila Kruseova, Marina Kunstreich, Herwig Lackner, Thorsten Langer, Anna Panasiuk, Joanna Stefanowicz, Gabriele Strauß, Andreas Ranft, Julianne Byrne, Lutz Goldbeck, Anja Borgmann-Staudt, „*Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe*“, European Journal of Cancer Care, 2020

Beitrag im Einzelnen:

- Umfassende Literaturrecherche bezüglich des aktuellen Forschungsstandes zu Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen
- Erheblicher Beitrag bei der Studienkoordination und -organisation: Beantwortung von Fragen der Kooperationspartner*innen zur Studiendurchführung, Erinnerung an anstehende Befragungstermine, Organisation von Übersetzung und Druck der Patienteninformationsmaterialien für die Interventionsgruppe, Versand der Studienunterlagen an alle kooperierenden Studienzentren, Annahme und Dokumentation der eingegangenen Studienunterlagen
- Rekrutierung der Studienteilnehmenden und Durchführung der Befragung im Studienzentrum Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Kontrollgruppe ab 04/2015 und in der Interventionsgruppe bis 02/2017
- Manuelle Dateneingabe der insgesamt 433 Fragebögen sowie der Enrollment Forms inklusive Non-Responder-Daten gemeinsam mit zwei weiteren Mitarbeiter*innen der Arbeitsgruppe und Beteiligung an der Datenaufbereitung
- Wesentlicher Anteil an den statistischen Analysen in Kooperation mit Dipl.-Soz. Ralph Schilling, MPH
- Interpretation der Daten und Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext
- Eigenständige Konzeption und Verfassen des gesamten Manuskriptes
- Erstellen aller Tabellen der Publikation aus den statistischen Analysen
- Einarbeitung der Beiträge der Co-Autor*innen in den Textfluss
- Einreichen der Publikation, umfassende Revision mit Neueinreichung des Manuskripts und Umsetzung der Änderungsvorschläge aus dem Peer-Review-Verfahren, Durchsicht der Druckfahne

Publikation 2

Anja Borgmann-Staudt, Marina Kunstreich, Ralph Schilling, Magdalena Balcerek, Uta Dirksen, Holger Cario, Katerina Kepakova, Stephanie Klco-Brosius, **Elisabeth Korte**, Jarmila Kruseova, Herwig Lackner, Thorsten Langer, Katarzyna-Muszynska Roslan, Joanna Stefanowicz, Gabriele Strauß, Julianne Byrne, „*Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients*“, Psycho-Oncology, 2019

Beitrag im Einzelnen:

- Erheblicher Beitrag bei der Studienkoordination und -organisation (siehe oben)
- Rekrutierung der Studienteilnehmenden und Durchführung der Befragung im Studienzentrum Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Kontrollgruppe ab 04/2015 und in der Interventionsgruppe bis 02/2017
- Manuelle Dateneingabe der insgesamt 826 Fragebögen sowie der Enrollment Forms inklusive Non-Responder-Daten gemeinsam mit zwei weiteren Mitarbeiter*innen der Arbeitsgruppe und Beteiligung an der Datenaufbereitung
- Beteiligung an der Konzeption des Manuskripts
- Anmerkungen und Korrekturen des gesamten Artikels vor dem Einreichen
- Unterstützung bei der Einreichung der Publikation und beim Einarbeiten der Änderungsvorschläge aus dem Peer-Review-Verfahren

Publikation 3

Magdalena Balcerek, Ralph Schilling, Julianne Byrne, Uta Dirksen, Holger Cario, Marta Julia Fernandez-Gonzalez, Tomas Kepak, **Elisabeth Korte**, Jarmila Kruseova, Marina Kunstreich, Herwig Lackner, Thorsten Langer, Malgorzata Sawicka-Zukowska, Joanna Stefanowicz, Gabriele Strauß, Anja Borgmann-Staudt, „*Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries*“, European Journal of Pediatrics, 2019

Beitrag im Einzelnen:

- Erheblicher Beitrag bei der Studienkoordination und -organisation (siehe oben)
- Rekrutierung der Studienteilnehmenden und Durchführung der Befragung im Studienzentrum Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Kontrollgruppe ab 04/2015 und in der Interventionsgruppe bis 02/2017

- Manuelle Dateneingabe der insgesamt 826 Fragebögen sowie der Enrollment Forms inklusive Non-Responder-Daten gemeinsam mit zwei weiteren Mitarbeiter*innen der Arbeitsgruppe und Beteiligung an der Datenaufbereitung
- Beteiligung an der Konzeption des Manuskripts
- Anmerkungen und Korrekturen des gesamten Artikels vor dem Einreichen
- Unterstützung beim Einarbeiten der Änderungsvorschläge aus dem Peer-Review-Verfahren

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1

„Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe“

European Journal of Cancer Care, 2020

Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe

Elisabeth Korte¹ | Ralph Schilling¹ | Magdalena Balcerek^{1,2} | Helen Campbell³  | Uta Dirksen^{4,5} | Gloria Herrmann⁶ | Katerina Kepakova⁷ | Tomas Kepak⁷ | Stephanie Klco-Brosius⁴ | Jarmila Kruseova⁸ | Marina Kunstreich⁹ | Herwig Lackner¹⁰ | Thorsten Langer¹¹ | Anna Panasiuk¹² | Joanna Stefanowicz¹³ | Gabriele Strauß¹⁴ | Andreas Ranft^{4,5} | Julianne Byrne³ | Lutz Goldbeck⁶ | Anja Borgmann-Staudt¹ 

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany

²Berlin Institute of Health, BIH, Berlin, Germany

³Boyer Research Institute, Drogheda, Ireland

⁴University Hospital Essen Pediatrics III, West German Cancer Centre, Essen, Germany

⁵German Cancer Research Centre (DKTK), Heidelberg, Germany

⁶Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany

⁷University Hospital Brno & International Clinical Research Center (FNUSA-ICRC), Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁸Motol Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

⁹Department of Paediatric Oncology, Haematology and Immunology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

¹⁰Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

¹¹Paediatric Oncology and Hematology, University Hospital for Children and Adolescents, University of Lübeck, Lübeck, Germany

¹²Medical University of Białystok, Białystok, Poland

¹³Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

¹⁴Helios Kliniken Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Chemnitz, Germany

Correspondence

Anja Borgmann-Staudt, Department of Paediatric Oncology, Haematology and Stem Cell Transplantation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.
Email: anja.borgmann@charite.de

Funding Information

This project received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration under grant agreement no 602030 (PanCareLIFE). The study was also supported by Berliner Krebsgesellschaft e.V. (EKPS201607) and KINDERHILFE – Hilfe für krebs- und schwerkranke Kinder e.V. (2016/17)

Abstract

Objective: As adolescent cancer patients may suffer from infertility following treatment, fertility counselling is essential. Our aim was to explore the current situation in four European countries in terms of (I) education about the risk for infertility, (II) counselling on fertility preservation, (III) patients' knowledge on fertility, (IV) sufficiency of information and (V) uptake of cryopreservation.

Methods: In total, 113 patients (13–20 years) at 11 study centres completed a self-report questionnaire three and six months after cancer diagnosis. Multivariate logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI).

Results: As many as 80.2% of participants reported having received education about the risk for infertility prior to treatment, 73.2% recalled counselling on fertility preservation. Only 52.3% stated they felt sufficiently informed to make a decision. Inability

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2020 The Authors. *European Journal of Cancer Care* published by John Wiley & Sons Ltd

to recall counselling on fertility preservation (OR = 0.03, CI: 0.00–0.47) and female gender (OR = 0.11, CI: 0.03–0.48) was associated with lower use of cryopreservation, whereas older age was associated with higher use.

Conclusion: Fertility counselling was available to a relatively high proportion of patients, and it did influence the utilisation of cryopreservation. However, many patients did not feel sufficiently informed. Further improvement is needed to enable adolescent cancer patients to make an informed decision on fertility preservation.

KEYWORDS

adolescent cancer patients, cryopreservation, fertility education, fertility impairment, fertility preservation, shared decision-making

1 | INTRODUCTION

In view of the increasing long-term survival rates in children and adolescents with malignant diseases (Gatta et al., 2014; Kaatsch, Grabow, & Spix, 2016), minimisation of late effects is necessary to improve quality of life for survivors. Infertility is one potential late effect. Cancer treatment can lead to fertility impairment in about one third of patients (Balcerek, Reinmuth, Hohmann, Keil, & Borgmann-Staudt, 2012; Rendtorff et al., 2010) and in over two thirds following haematopoietic stem cell transplantation (Borgmann-Staudt et al., 2012). The risk of infertility depends on diagnosis, age at the time of treatment and treatment regimen (Reinmuth et al., 2013; Wallace, Anderson, & Irvine, 2005).

Clinical practice guidelines recommend timely discussion of cancer-related infertility and available fertility preservation options, and/or referral to a reproductive specialist to provide the opportunity to undertake fertility preservation (Oktay et al., 2018). Fertility preservation should be pursued prior to cancer treatment. Sperm cryopreservation is a well-established method for post-pubertal male patients (American Society for Reproductive Medicine et al., 2013; Romao & Lorenzo, 2017; Skinner et al., 2017). Options for females include cryopreservation of unfertilised or fertilised oocytes for post-pubertal patients, or surgical transposition of the ovaries outside of the pelvic radiation field (American Society for Reproductive Medicine et al., 2013; Dittrich et al., 2018; Lobo, 2005). Ovarian tissue cryopreservation remains experimental in prepubertal girls and is deemed innovative in post-pubertal females (Balduzzi et al., 2017), but it may evolve to become standard therapy in the future (Oktay et al., 2018).

Adolescent cancer patients wish to be fully informed about treatment effects on fertility and preservation options, but parents and healthcare professionals sometimes underestimate the importance of fertility to them (Barlevy, Wangmo, Elger, & Ravitsky, 2016; Cherven, Mertens, Wasilewski-Masker, Williamson, & Meacham, 2016). Survivors often do not recall having been informed about the risk for infertility at diagnosis (Cherven et al., 2016; Loi et al., 2010) and report uncertainty about their fertility after

treatment (Benedict, Shuk, & Ford, 2016; Zebrack, Casillas, Nohr, Adams, & Zeltzer, 2004). Clinicians often do not deliver oncofertility support to the standard of current guidelines, and as such many patients of reproductive age may lack the oncofertility support that they require (Logan, Perz, Ussher, Peate, & Anazodo, 2018a). Providing a sensitive and proactive fertility discussion may be beneficial to social well-being (Skaczkowski et al., 2018) and patients feel supported when their fertility information and service needs are met (Logan, Perz, Ussher, Peate, & Anazodo, 2018b).

Rates of fertility preservation in adolescent patients vary: in a study conducted among 43 survivors who were diagnosed with cancer between 14 and 18 years of age, five males and no females underwent fertility preservation before treatment (Benedict et al., 2016). Klosky et al. (2017) reported that among 146 adolescent males newly diagnosed with cancer, 53.4% made a collection attempt and 43.8% successfully banked sperm. In another study among 550 adolescent and young adult cancer survivors diagnosed between the ages of 15 and 39 years, 49% of the males and 22% of the females took steps to preserve fertility (Bann et al., 2015). As fertility preservation remains underutilised in the paediatric and adolescent population, further research is needed to reduce the number of missed opportunities (McCracken & Nahata, 2017).

1.1 | Objectives

To explore the current practice of fertility education for adolescent cancer patients in four European countries, we examined: (I) availability of counselling on the risk for infertility prior to cancer treatment, (II) availability of counselling on fertility preservation options, (III) patients' overall knowledge on fertility, (IV) patients' perception of feeling sufficiently informed to take informed decisions and (V) uptake of cryopreservation. This survey was the first part of a broader intervention study on fertility education in these countries, which received funding within the European project PanCareLIFE (Byrne et al., 2018).

2 | METHODS

2.1 | Patient recruitment

Patients were recruited from March 2014 until January 2016 in the following 11 paediatric oncology departments: Medical University of Graz (Austria); University Hospital Brno and Motol Teaching Hospital Prague (Czech Republic); Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, University Medical Center Ulm, Münster University Hospital, Charité – Universitätsmedizin Berlin, University Medical Center Schleswig-Holstein and Helios Klinikum Berlin-Buch (Germany); Medical University of Białystok and Medical University of Gdansk (Poland). All patients admitted to the participating clinics within the study period who met the eligibility criteria were invited by a clinician to participate in the study three months after their initial diagnosis. This time-point was chosen to leave the patient some room to come to terms with the situation of cancer diagnosis.

2.2 | Eligibility criteria

All newly diagnosed female and male patients aged ≥ 13 years who were treated according to any therapy regimen that included chemotherapy and/or radiation in a participating paediatric oncology department were eligible. Patients with poor prognosis, relapse or secondary malignancy were excluded, as well as patients with cognitive impairment and those who were unable to understand the given national language.

2.3 | Sample description

In the period of data collection, 142 patients met the inclusion criteria; 16 declined participation, 5 were deceased, 2 had poor health status at time of surveying and 6 were excluded due to other reasons. Thus, 113 patients were enrolled in the study, resulting in a response rate of 79.6%. No significant differences were found between responders and non-responders regarding gender, age at the time of diagnosis and cancer diagnosis.

2.4 | Ethics and data protection

The coordinating study centre Charité – Universitätsmedizin Berlin received approval from the local ethics committee (EA2/155/11). All data providers received approval for the study from their respective ethics committees. Patient data were pseudonymised.

2.5 | Study procedures

Three (t0) and six (t1) months after initial diagnosis, participants completed a self-report questionnaire which included 38 items on received patient education, knowledge about fertility and fertility preservation, as well as socioeconomic data. The paper-based

questionnaires were completed by participants in person at clinic appointments (study questionnaires available online: https://kinde.ronkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/pancare-life_interventionstudy_patient_education_2013_2018/). We concentrated on the following five areas of interest:

To evaluate patient education concerning the risk for infertility and fertility preservation, the following questions were analysed:

- (I) "Prior to your treatment, were you informed about the potential risk of hormonal problems, including fertility impairment, following cancer treatment?"
"If yes, with whom did you speak about this?"
"If yes, did you have to request this information yourself?"
- (II) "Prior to your treatment, were you informed about possibilities to preserve your fertility?"
"If yes, with whom did you speak about this?"
"If yes, did you have to request this information yourself?"

Agreement with the following statement was analysed to assess if participants felt sufficiently informed, with answer options ranging from "strongly agree", "agree", "neither agree nor disagree" to "disagree" and "strongly disagree":

- (III) "I feel sufficiently informed by the information given to me to make a decision for myself"

(IV) Knowledge was tested using six multiple-response questions on risk factors for infertility, signs of fertility, types of hormone replacement treatment, artificial reproductive techniques and fertility preservation measures before and after puberty with a total of 37 answers. For each correct answer, two points were assigned to ensure enough variance for statistical analysis, with a range from 0 to 74 points. A participant was classified as having sufficient knowledge if he or she achieved at least 50% of the maximum score (≥ 37 points).

(V) The treating physician stated whether cryopreservation had been pursued prior to cancer therapy or not. All data providers gave information on availability of fertility preservation in their countries: sperm banking was available in all countries. Cryopreservation of oocytes and testicular tissue was only available in Germany, and ovarian tissue cryopreservation only in Austria and Germany. Ovarian transposition was available in the Czech Republic and Germany.

Furthermore, participants estimated their infertility risk by stating "low," "medium" or "high" to the question "How do you perceive your personal risk of fertility impairment caused by your cancer treatment?". Participants' core data, including diagnosis and treatment, were obtained from medical records. To represent participants' educational background, the highest educational/vocational degree of the parents was stratified into three educational status groups (low, intermediate and high), determined

according to the International Standard Classification of Education (ISCED 97).

2.6 | Statistics

Data analysis was conducted with SPSS Statistical Software Version 24. In order to examine (I) recall of education about the risk for infertility, (II) recall of counselling on fertility preservation, (III) participants' feeling of being sufficiently informed, (IV) their knowledge about fertility and (V) utilisation of cryopreservation, multiple univariate analyses with the variables gender, age group, diagnosis, country in which treated and participants' perceived infertility risk were conducted using chi-squared tests with $\alpha < 5\%$. Additionally, recall of risk education and recall of fertility preservation counselling were correlated with the participants' feeling of being sufficiently informed, their knowledge about fertility and their uptake of cryopreservation. Differences in attained knowledge between female and male participants were tested by using a two-tailed *t* test for independent samples with $\alpha = .05$. For the assessment of differences in knowledge between *t*₀ and *t*₁, a paired samples two-tailed *t* test with $\alpha = .05$ was used. Effect size was measured by calculating Cohen's *d*. For multivariate analyses of determinants of participants' knowledge and utilisation of cryopreservation, binary logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). The modelling concerning utilisation of cryopreservation included gender, age group, diagnosis, country in which treated, participants' perceived infertility risk, recall of risk education and recall of fertility preservation counselling. The modelling concerning knowledge included gender, age, diagnosis, country in which treated, educational background, recall of risk education and recall of fertility preservation counselling. To ensure statistical power, the attending clinics were grouped by country to control for specific between-country differences.

3 | RESULTS

3.1 | Participant characteristics

Out of the 113 participants, 60 (53.1%) were male and the mean age at cancer diagnosis was 15.42 years (age range from 12 to 19 years). At time of completion of the first questionnaire (*t*₀), which was collected after a mean time of 3.13 months after diagnosis, the mean age was 16.18 years (age range from 13 to 20 years). The second questionnaire (*t*₁) was completed by 106 participants (93.8%) after a mean time of 6.05 months after diagnosis. Participant characteristics are described in Table 1. Where not otherwise specified, the results refer to the data collected from the first questionnaire (*t*₀).

3.2 | Education about the risk for infertility (I)

In total, 80.2% of participants recalled having been informed about the risk of infertility prior to cancer treatment. The majority (98.9%)

TABLE 1 Participant characteristics

	Participants (n = 113)
Gender	
Male	60 (53.1%)
Female	53 (46.9%)
Age group	
13–15 years	41 (36.3%)
16–17 years	39 (34.5%)
18–20 years	33 (29.2%)
Country in which treated	
Austria	10 (8.8%)
Czech Republic	48 (42.5%)
Germany	42 (37.2%)
Poland	13 (11.5%)
Diagnosis (main groups)	
Leukaemia/lymphoma	62 (54.9%)
Brain tumours	5 (4.4%)
Solid tumours	45 (39.8%)
Other	1 (0.9%)
Diagnosis (details)	
Leukaemia	18 (15.9%)
Lymphoma	44 (38.9%)
Brain tumours	5 (4.4%)
Bone tumours	22 (19.5%)
Soft tissue tumours	8 (7.1%)
Liver tumours	1 (0.9%)
Germ cell tumours	13 (11.5%)
Carcinoma	1 (0.9%)
Other	1 (0.9%)

stated they had received this information from their physician and only one participant had been informed by another, unspecified, person. Six participants (6.9%) said that they had had to ask for the information themselves. Univariate analyses showed that the age group of 13- to 15-year-olds recalled having been informed less often than older participants ($p < .05$; Table 2). In regard to gender, diagnosis, country in which treated and participants' perceived infertility risk, no differences were found.

3.3 | Counselling on fertility preservation (II)

Receiving information on fertility preservation options was recalled by 73.2% of participants, of whom 97.6% stated that they had been informed by their physician and two participants had been informed by another, unspecified, person. Only one participant (1.3%) reported having needed to ask for this information. No significant differences were found regarding gender, diagnosis, country in which treated and the participants' perceived infertility risk (Table 2). A trend towards significance was seen for age

TABLE 2 Results of univariate analysis (t0)

	Education about the risk for infertility: yes		Counselling on fertility preservation: yes		Feeling sufficiently informed: agree		Utilisation of cryopreservation: yes	
	Frequency	p-Value	Frequency	p-Value	Frequency	p-Value	Frequency	p-Value
Gender	n = 111		n = 112		n = 109		n = 113	
Male	49 (83.1%)	.419	46 (76.7%)	.375	34 (58.6%)	.057	28 (46.7%)	.001
Female	40 (76.9%)		36 (69.2%)		23 (45.1%)		9 (17.0%)	
Age group	n = 111		n = 112		n = 109		n = 113	
13–15 years	25 (64.1%)	.007	24 (60.0%)	.06	12 (31.6%)	.026	7 (17.1%)	.023
16–17 years	34 (87.2%)		32 (82.1%)		23 (60.5%)		15 (38.5%)	
18–20 years	30 (90.9%)		26 (78.8%)		22 (66.7%)		15 (45.5%)	
Diagnosis (main groups)	n = 110		n = 111		n = 108		n = 112	
Leukaemia/lymphoma	48 (78.7%)	.238	44 (71.0%)	.146	30 (50.8%)	.427	18 (29.0%)	.53
Brain tumours	2 (50.0%)		2 (40.0%)		1 (20.0%)		1 (20.0%)	
Solid tumours	38 (84.4%)		35 (79.5%)		25 (56.8%)		17 (37.8%)	
Country in which treated	n = 111		n = 112		n = 109		n = 113	
Czech Republic	40 (85.1%)	.719	38 (80.9%)	.261	23 (48.9%)	.066	17 (35.4%)	.544
Poland	10 (76.9%)		7 (53.8%)		7 (53.8%)		2 (15.4%)	
Austria	8 (80.0%)		7 (70.0%)		5 (50.0%)		3 (30.0%)	
Germany	31 (75.6%)		30 (71.4%)		22 (56.4%)		15 (35.7%)	
Participants' perceived infertility risk	n = 106		n = 107		n = 105		n = 107	
Low	25 (75.8%)	.725	23 (67.6%)	.67	18 (54.5%)	.09	8 (23.5%)	.277
Medium	39 (83.0%)		36 (76.6%)		25 (54.3%)		17 (36.2%)	
High	21 (80.8%)		19 (73.1%)		12 (46.2%)		11 (42.3%)	
Education about the risk for infertility	–	–	–	–	n = 108		n = 111	
Yes					55 (63.2%)	<.001	35 (39.3%)	.007
No/don't know					2 (9.5%)		2 (9.1%)	
Counselling on fertility preservation	–	–	–	–	n = 109		n = 112	
Yes					50 (61.7%)	<.001	36 (43.9%)	<.001
No/don't know					7 (25.0%)		1 (3.3%)	
Total	n = 111		n = 112		n = 109		n = 113	
	89 (80.2%)	–	82 (73.2%)	–	57 (52.3%)	–	37 (32.7%)	–

Note: ^aSignificant *p* values (< .05) are in bold.

(*p* = .06), with older participants recalling having been informed slightly more often.

3.4 | Feeling sufficiently informed (III)

Almost half (47.7%) of all participants did not feel sufficiently informed to decide on their own. This did not differ according to cancer diagnosis, country in which treated or the participants' perceived infertility risk. Univariate analyses showed that participants who recalled having received information regarding the risk for infertility (*p* < .01) and fertility preservation (*p* < .01) stated more often that

the given information had enabled them to make a decision (Table 2). Compared with older participants, 13- to 15-year-olds felt insufficiently informed more often (*p* < .05). Furthermore, there was a trend towards significance for gender (*p* = .057) and for the country in which treated (*p* = .066).

3.5 | Participants' knowledge about fertility (IV)

At t0, 60.4% of females and 25.0% of males were classified as having attained sufficient knowledge. The difference in mean scores of knowledge between females (37.85) and males (33.63)

TABLE 3 Knowledge—results of univariate analysis (t0, t1)

	Knowledge: 50% or more			
	t0		t1	
	Frequency	p-Value	Frequency	p-Value
Gender	n = 113		n = 104	
Male	15 (25.0%)	<.001	20 (35.7%)	.012
Female	32 (60.4%)		29 (60.4%)	
Age group	n = 113		n = 104	
13–15 years	15 (36.6%)	.708	20 (54.1%)	.257
16–17 years	17 (43.6%)		13 (36.1%)	
18–20 years	15 (45.5%)		16 (51.6%)	
Country in which treated	n = 113		n = 104	
Czech Republic	13 (27.1%)	.005	20 (46.5%)	.014
Poland	3 (23.1%)		1 (7.7%)	
Austria	6 (60.0%)		6 (60.0%)	
Germany	25 (59.5%)		22 (57.9%)	
Educational background (household)	n = 108		n = 99	
Low	3 (37.5%)	.274	4 (50.0%)	.070
Medium	15 (33.3%)		13 (33.3%)	
High	27 (49.1%)		30 (57.7%)	
Education about the risk for infertility	n = 111		n = 104	
Yes	43 (48.3%)	.010	41 (48.8%)	.478
No/don't know	4 (18.2%)		8 (40.0%)	
Counselling on fertility preservation	n = 112		n = 104	
Yes	38 (46.3%)	.061	38 (49.4%)	.441
No/don't know	8 (26.7%)		11 (40.7%)	
Total—Knowledge: 50% or more	47 (41.6%)	—	49 (47.1%)	—

Note: *Significant *p* values (< .05) are in bold.

was significant ($p < .01$, $d = 0.52$). In addition to gender ($p < .01$), univariate analyses showed significant differences for recall of receiving risk information ($p < .05$) and for the country in which treated ($p < .05$; Table 3). Logistic regression confirmed these effects; female gender (OR = 5.90, CI: 2.08–16.79) and recalling information on the risk for infertility (OR = 6.20, CI: 1.13–34.11) were predictors for achieving sufficient knowledge (Table 4). Receiving treatment in the Czech Republic (OR = 0.17; CI: 0.05–0.53) or Poland (OR = 0.12, CI: 0.02–0.67) was associated with not achieving sufficient knowledge. At t1, both females and males showed an increase in mean scores of knowledge between the two survey time-points, but this was significant only for males ($p < .05$, $d = 0.265$).

TABLE 4 Predictors for sufficient knowledge—results of binary logistic regression (t0)

	Knowledge: 50% or more (n = 105)			
	p-Value	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Gender: female	.001	5.904	2.076	16.792
Age of patient (in years)	.565	1.096	0.803	1.496
Country in which treated: Czech Republic	.002	0.166	0.052	0.526
Country in which treated: Poland	.016	0.122	0.022	0.672
Country in which treated: Austria	.210	3.477	0.496	24.387
Educational background (household): medium	.259	3.095	0.434	22.051
Educational background (household): high	.156	4.016	0.59	27.363
Education about the risk for infertility: yes	.036	6.201	1.127	34.113
Counselling on fertility preservation: yes	.842	1.149	0.293	4.495

Note: Coding of dependent variable: 0 = less than 50%, 1 = 50% or more. Reference: Gender: male; Country in which treated: Germany; Educational background (household): low; Education about the risk for infertility: no/don't know; Counselling on fertility preservation: no/don't know. Nagelkerke $R^2 = .439$.

Significant *p* values (< .05) are in bold.

3.6 | Utilisation of cryopreservation (V)

Almost half (46.6%) of males and less than one fifth (17.0%) of females used cryopreservation, according to the information given by their physicians. In addition to gender ($p < .01$), univariate analyses showed significant differences regarding age ($p < .05$) and recall of information on fertility preservation ($p < .01$; Table 2). Multivariate regression confirmed these effects; female gender (OR = 0.11, CI: 0.03–0.48) and inability to recall information regarding fertility preservation options (OR = 0.03, CI: 0.00–0.47) were predictors for lower utilisation, whereas the age of 18–20 years (OR = 5.31, CI: 1.29–21.89) was associated with an increased likelihood of cryopreservation (Table 5).

4 | DISCUSSION

This study was the first to systematically collect data on adolescent cancer patients' recall of receiving fertility education in four

TABLE 5 Predictors for utilisation of cryopreservation—results of binary logistic regression

	Utilisation of cryopreservation (n = 105)			
	p- Value	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Gender: female	.003	0.114	0.027	0.477
Age group: 16–17 years	.213	2.431	0.601	9.840
Age group: 18–20 years	.021	5.311	1.289	21.885
Diagnosis: brain tumours	.861	1.327	0.055	31.829
Diagnosis: solid tumours	.652	0.761	0.233	2.486
Country in which treated: Czech Republic	.109	0.356	0.101	1.260
Country in which treated: Poland	.075	0.135	0.015	1.226
Country in which treated: Austria	.232	0.318	0.049	2.080
Participants' perceived infertility risk: medium	.281	2.035	0.558	7.416
Participants' perceived infertility risk: high	.903	1.094	0.259	4.620
Education about the risk for infertility: no/don't know	.732	1.581	0.114	21.887
Counselling on fertility preservation: no/don't know	.012	0.031	0.002	0.470

Note: Coding of dependent variable: 0 = no, 1 = yes. Reference: Gender: male; Age group: 13–15 years, Diagnosis: leukaemia/lymphoma, Country in which treated: Germany; Participants' perceived infertility risk: low; Education about the risk for infertility: yes; Counselling on fertility preservation: yes. Nagelkerke $R^2 = .434$. Significant p values (< .05) are in bold.

different European countries. The response rate was high: 79.6% of all adolescent cancer patients newly diagnosed at 11 study clinics who met the inclusion criteria participated in our study. Three months after diagnosis, the majority of participants reported having received education regarding the risk for infertility and fertility preservation prior to cancer treatment. This is a promising result. Earlier studies estimated a much lower percentage (Hohmann et al., 2011; Zebrack et al., 2004). Several factors may have contributed to this. Firstly, data presented in these studies were collected from survivors who were diagnosed longer ago than our study cohort, possibly increasing recall bias. Secondly, overall in recent years, infertility and fertility preservation in cancer patients have been focus of research resulting in various guidelines. Therefore, physicians nowadays are more likely to have a better knowledge basis for their patient education. Thirdly, the participating study centres' physicians might have had a stronger focus on fertility education, being aware of the ongoing study.

In our study, younger participants recalled having been informed about the risk of infertility less often than older participants. Younger participants may not remember as much of the complex information, but it is also possible that they received patient education less often. Vadaparampil, Quinn, King, Wilson, and Nieder (2008) described age being a barrier in the physician's decision to pass on information about the risk of infertility and fertility preservation. Younger patients also may have been more likely to have had fertility information communicated directly to a parent. This may build the case for integrating age-appropriate informational materials in fertility education for younger patients.

Gender-related differences in patient education were not found in the current study, in accordance with Hohmann et al. (2011), possibly reflecting the approach by healthcare providers to inform female and male patients equally. Previous studies reported that male patients received fertility education more often, which might be explained by the comparably better availability of effective fertility preservation strategies for males (Cherven et al., 2016; Yeomanson, Morgan, & Pacey, 2013).

Although recall of education was generally high, almost half of the participants felt that they were not sufficiently informed to make a decision of their own. This suggests that even though patients seem to receive fertility education, the quality needs to be improved. In an earlier study, Oosterhuis, Goodwin, Kiernan, Hudson, and Dahl (2008) found that only 35.1% of adolescent cancer patients were satisfied with the amount of information they received about possible treatment effects on fertility. This increase might be indicative of an improving trend in fertility counselling. Although not statistically significant, especially females did not feel sufficiently informed. An explanation may be that healthcare providers have different knowledge about preservation options for male and female patients (Vesali, Navid, Mohammadi, Karimi, & Omani-Samani, 2019) and young women tend to receive incomplete information (Wright, Coad, Morgan, Stark, & Cable, 2014).

Half of all males used cryopreservation, whereas a much smaller proportion of females did. Previous studies have also shown lower utilisation rates of fertility preservation for female compared with male patients among adolescent and young adult cancer patients (Bann et al., 2015; Benedict et al., 2016; Shnorhavorian et al., 2015). This difference may be explained by the fact that sperm cryopreservation is a safe, reliable and easily available method of fertility preservation in post-pubertal males (Romao & Lorenzo, 2017; Skinner et al., 2017). In contrast, cryopreservation of oocytes in post-pubertal females requires hormonal stimulation and therefore delays the start of cancer treatment, which can be prohibitive with most adolescent malignancies (Dittrich et al., 2018; Romao & Lorenzo, 2017). Ovarian tissue cryopreservation can be performed immediately, but it is more surgically invasive (Lobo, 2005) and carries the risk of possible retransplantation of cancer cells (Dittrich et al., 2018; Dolmans, Luyckx, Donnez, Andersen, & Greve, 2013). Furthermore, for female adolescent patients the availability of fertility preservation options may be limited, such as in the participating study centres in the Czech Republic and Poland.

For prepubertal patients, cryopreservation remains experimental, as cryopreservation of gonadal tissue is the only available option at present (American Society for Reproductive Medicine et al., 2013; Dittrich et al., 2018; Romao & Lorenzo, 2017). Considering that these procedures provide limited chances of having biological offspring, fertility preservation decisions may be more challenging for parents who are making this decision for their child (Li, Jayasinghe, Kemertzis, Moore, & Peate, 2017). Successful fertility preservation is yet to reach its full potential (David, Green, & Shikanov, 2017), although medical advances do offer realistic hope for the possibility of biological offspring to patients who were diagnosed with cancer before or during puberty (Ho et al., 2017; Prasath et al., 2014).

Our finding that inability to recall discussion of fertility preservation was associated with a lower use of cryopreservation underlines the importance of fertility counselling. Adolescents and parents value discussing fertility concerns and preservation options despite facing the challenges of a cancer diagnosis (Taylor & Ott, 2016). In our study, three months after first completing the questionnaire, knowledge about fertility had increased, suggesting that participants have been made aware of this topic by the study and may have searched for further information or have talked to healthcare providers or parents.

Despite existing guidelines, many physicians do not discuss fertility preservation with every patient. Quality and frequency of fertility discussions may be improved by training on recognition of personal biases and communication skills, as well as involvement of the entire healthcare team (Quinn et al., 2009). The introduction of a fertility preservation toolkit for clinicians has shown significant improvements in clinicians' confidence to provide up-to-date information on fertility preservation and in provision of verbal and written information to patients (Kemertzis et al., 2018). To support parents of children and adolescents in making informed fertility-related decisions, a decision aid has been found to be relevant and acceptable by parents and clinicians, and parents reported an improved understanding of infertility and fertility preservation procedures (Allingham et al., 2018).

The implementation of a standardised process for sperm banking for male adolescent and young adult cancer patients has been associated with increased rates of sperm cryopreservation (Shnorhavorian, Kroon, Jeffries, & Johnson, 2012), as well as consultation with a fertility specialist (Klosky et al., 2017). A systematic review has identified core components of an oncofertility model of care: services should have safe and reliable referral pathways, provide age-appropriate care, and include medical and psychological care from diagnosis through to survivorship (Anazodo et al., 2019). Implementing fertility-related psychological support into standard practice may benefit patients and survivors greatly, as reproductive concerns and unfulfilled desire for a child were linked to higher rates of mental health disorders and psychological distress (Logan, Perz, Ussher, Peate, & Anazodo, 2019).

Efforts should be made to incorporate fertility counselling into routine cancer care for every adolescent patient, enabling them to

make an informed decision on fertility preservation and thus increase chances of having biological offspring, if desired. Nevertheless, fertility preservation is still not equally available and affordable (Rashedi et al., 2018; Shenfield et al., 2017) and remains challenging in female and prepubertal patients.

4.1 | Limitations

To avoid selection bias, inclusion and exclusion criteria were applied consecutively to all newly diagnosed adolescent cancer patients coming to the 11 participating centres during the study period. To check for self-selection bias, basic non-responder data were also collected. Non-responders were comparable to responders regarding gender, age and cancer diagnosis. Although non-responder data on other factors potentially affecting self-selection (such as curative prospects, infertility risks or education level) were not available, we assume—in view of the high response rate—that they could not have a major impact on our results in the five research areas of our interest. As participants self-reported fertility education, it cannot be determined whether participants who did not recall being informed about fertility risks and fertility preservation actually had not received such consultation or did not remember. The stress of being informed about a potentially lethal disease can negatively affect memory due to dysfunctional information processing (Kangas, Henry, & Bryant, 2005). We did not capture whether participants might not have personally desired further information with information being given to a parent and whether participants wanted to be able to make a decision wholly themselves. Despite having been instructed to perform patient education “as usual,” the physicians who treated and educated the study participants might have discussed fertility issues particularly well. Regarding the use of fertility preservation, it is important to note that the participating centres have different fertility preservation measures available at different cost for the patients. Furthermore, the level of maturity influences the feasibility of fertility preservation options and we did not assess participants' pubertal status in our study. Results that are close to the limit of significance may not be reliable due to our small sample size and should be considered only indicative. Further research on larger sample sizes might result in significant findings.

5 | CONCLUSION

A relatively high proportion of participants were able to recall receiving information about the risk for infertility and fertility preservation from their treating physician prior to cancer treatment. However, gaps seem to exist as many patients did not feel sufficiently informed and younger patients recalled receiving fertility education less often. Our study indicates that those who do receive information use fertility preservation more often, whereas

younger or female patients were less likely to do so. In addition to ensuring that every adolescent cancer patient receives fertility counselling, fertility preservation has to be both available and affordable, and research into extending fertility preservation options is needed.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ORCID

Helen Campbell  <https://orcid.org/0000-0001-7803-7995>

Anja Borgmann-Staudt  <https://orcid.org/0000-0001-7341-0578>

REFERENCES

- Allingham, C., Gillam, L., McCarthy, M., Zacharin, M., Jayasuriya, S., Heloury, Y., ... Jayasinghe, Y. (2018). Fertility preservation in children and adolescents with cancer: Pilot of a decision aid for parents of children and adolescents with cancer. *JMIR Pediatrics and Parenting*, 1(2), e10463. <https://doi.org/10.2196/10463>
- American Society for Reproductive Medicine, B., Alabama, Amato, P., Brzyski, R., Benward, J., Stein, A., Steinbock, B. ... Tipton, S. (2013). Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 100(5), 1224–1231. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.041>
- Anazodo, A., Laws, P., Logan, S., Saunders, C., Travaglia, J. O., Gerstl, B., ... Sullivan, E. (2019). How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. *Human Reproduction Update*, 25(2), 159–179. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy038>
- Balcerek, M., Reinmuth, S., Hohmann, C., Keil, T., & Borgmann-Staudt, A. (2012). Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Deutsches Arzteblatt Online*, 109(7), 126–131. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0126>
- Balduzzi, A., Dalle, J.-H., Jahnukainen, K., von Wolff, M., Lucchini, G., Ifversen, M., ... Bader, P. (2017). Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: Practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplantation*, 52(10), 1406–1415. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.147>
- Bann, C. M., Treiman, K., Squiers, L., Tzeng, J., Nutt, S., Arvey, S., ... Rechis, R. (2015). Cancer survivors' use of fertility preservation. *Journal of Women's Health*, 24(12), 1030–1037. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5160>
- Barlevy, D., Wangmo, T., Elger, B. S., & Ravitsky, V. (2016). Attitudes, beliefs, and trends regarding adolescent oncofertility discussions: A systematic literature review. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 5(2), 119–134. <https://doi.org/10.1089/jayao.2015.0055>
- Benedict, C., Shuk, E., & Ford, J. S. (2016). Fertility issues in adolescent and young adult cancer survivors. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 5(1), 48–57. <https://doi.org/10.1089/jayao.2015.0024>
- Borgmann-Staudt, A., Rendtorff, R., Reinmuth, S., Hohmann, C., Keil, T., Schuster, F. R., ... Strauss, G. (2012). Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplantation*, 47(2), 271–276. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.78>
- Byrne, J., Grabow, D., Campbell, H., O'Brien, K., Bielack, S., am Zehnhoff-Dinnesen, A., ... Knudsen, L. E. (2018). PanCareLIFE: The scientific basis for a European project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents. *European Journal of Cancer*, 103, 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.007>
- Cherven, B. O., Mertens, A., Wasilewski-Masker, K., Williamson, R., & Meacham, L. R. (2016). Infertility education: Experiences and preferences of childhood cancer survivors. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 33(4), 257–264. <https://doi.org/10.1177/1043454215607342>
- David, A., Green, L. J., & Shikanov, A. (2017). Fertility preservation in 2016: Where are we? *Seminars in Reproductive Medicine*, 35(2), 160–166. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599087>
- Dittrich, R., Kliesch, S., Schuring, A., Balcerek, M., Baston-Bust, D. M., Beck, R. ... Lotz, L. (2018). Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) – recommendations and statements for girls and women. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 78(6), 567–584. <https://doi.org/10.1055/a-0611-5549>
- Dolmans, M. M., Luyckx, V., Donnez, J., Andersen, C. Y., & Greve, T. (2013). Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertility and Sterility*, 99(6), 1514–1522. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.027>
- Gatta, G., Botta, L., Rossi, S., Aareleid, T., Bielska-Lasota, M., Clavel, J., ... Peris-Bonet, R. (2014). Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: Results of EURO-CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*, 15(1), 35–47. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70548-5)
- Ho, W. L. C., Bourne, H., Gook, D., Clarke, G., Kemertzis, M., Stern, K., ... Zacharin, M. R. (2017). A short report on current fertility preservation strategies for boys. *Clinical Endocrinology*, 87(3), 279–285. <https://doi.org/10.1111/cen.13377>
- Hohmann, C., Borgmann-Staudt, A., Rendtorff, R., Reinmuth, S., Holzhausen, S., Willich, S. N., ... Keil, T. (2011). Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: Results from a national survey. *Journal of Psychosocial Oncology*, 29(3), 274–285. <https://doi.org/10.1080/07347332.2011.563344>
- Kaatsch, P., Grabow, D., & Spix, C. (2016). German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2016 (1980–2015). *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz*.
- Kangas, M., Henry, J. L., & Bryant, R. A. (2005). A prospective study of autobiographical memory and posttraumatic stress disorder following cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(2), 293–299. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.73.2.293>
- Kemertzis, M. A., Ranjithakumaran, H., Hand, M., Peate, M., Gillam, L., McCarthy, M., ... Orme, L. (2018). Fertility preservation toolkit: A clinician resource to assist clinical discussion and decision making in pediatric and adolescent oncology. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 40(3), e133–e139. <https://doi.org/10.1097/mpH.0000000000001103>
- Klosky, J. L., Wang, F., Russell, K. M., Zhang, H., Flynn, J. S., Huang, L. U., ... Schover, L. R. (2017). Prevalence and predictors of sperm banking in adolescents newly diagnosed with cancer: Examination of adolescent, parent, and provider factors influencing fertility preservation outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 35(34), 3830–3836. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.4767>
- Li, N., Jayasinghe, Y., Kemertzis, M. A., Moore, P., & Peate, M. (2017). Fertility preservation in pediatric and adolescent oncology patients: The decision-making process of parents. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 6(2), 213–222. <https://doi.org/10.1089/jayao.2016.0061>
- Lobo, R. A. (2005). Potential options for preservation of fertility in women. *New England Journal of Medicine*, 353(1), 64–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043475>
- Logan, S., Perz, J., Ussher, J., Peate, M., & Anazodo, A. (2018a). Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology*, 27(3), 748–756. <https://doi.org/10.1002/pon.4518>
- Logan, S., Perz, J., Ussher, J. M., Peate, M., & Anazodo, A. (2018b). A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive

- cancer patients aged 14 to 45 years of age. *Psychooncology*, 27(2), 401–409. <https://doi.org/10.1002/pon.4502>
- Logan, S., Perz, J., Ussher, J. M., Peate, M., & Anazodo, A. (2019). Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care. *Psychooncology*, 28(1), 22–30. <https://doi.org/10.1002/pon.4927>
- Loi, K., Lau, M., Loh, S. F., Tan, Y. Y., Hong, G. S., Chan, M. Y., & Tan, A. M. (2010). Attitudes toward fertility preservation in female cancer patients. *Journal of Reproductive Medicine*, 55(9–10), 411–416.
- McCracken, K., & Nahata, L. (2017). Fertility preservation in children and adolescents: Current options and considerations. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 29(5), 283–288. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000395>
- 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*, 36(19), 1994–2001. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.1914>
- Oosterhuis, B. E., Goodwin, T., Kiernan, M., Hudson, M. M., & Dahl, G. V. (2008). Concerns about infertility risks among pediatric oncology patients and their parents. *Pediatric Blood & Cancer*, 50(1), 85–89. <https://doi.org/10.1002/pbc.21261>
- Prasath, E. B., Chan, M. L. H., Wong, W. H. W., Lim, C. J. W., Tharmalingam, M. D., Hendricks, M., ... Chia, Y. N. (2014). First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Human Reproduction*, 29(2), 276–278. <https://doi.org/10.1093/humrep/det420>
- Quinn, G. P., Vadaparampil, S. T., King, L., Miree, C. A., Wilson, C., Raj, O., ... Albrecht, T. L. (2009). Impact of physicians' personal discomfort and patient prognosis on discussion of fertility preservation with young cancer patients. *Patient Education and Counseling*, 77(3), 338–343. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.09.007>
- Rashedi, A. S., de Roo, S. F., Ataman, L. M., Edmonds, M. E., Silva, A. A., Scarella, A., ... Woodruff, T. K. (2018). Survey of fertility preservation options available to patients with cancer around the globe. *JCO Global Oncology*, 4, 1–16. <https://doi.org/10.1200/jgo.2016.008144>
- Reinmuth, S., Hohmann, C., Rendtorff, R., Balcerek, M., Holzhausen, S., Müller, A., ... Borgmann-Staudt, A. (2013). Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: The FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 139(12), 2071–2078. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1527-9>
- Rendtorff, R., Hohmann, C., Reinmuth, S., Müller, A., Ditttrich, R., Beyer, M., ... Borgmann-Staudt, A. (2010). Hormone and sperm analyses after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence. *Klinische Padiatrie*, 222(3), 145–149. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249658>
- Romao, R. L., & Lorenzo, A. J. (2017). Fertility preservation options for children and adolescents with cancer. *Canadian Urological Association Journal*, 11(1–2Suppl1), S97–S102. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4410>
- Shenfield, F., de Mouzon, J., Scaravelli, G., Kupka, M., Ferraretti, A. P., Prados, F. J., & Goossens, V. (2017). Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: Statutory background, practice, storage and use. *Human Reproduction Open*, 2017(1), hox003. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox003>
- Shnorhavorian, M., Harlan, L. C., Smith, A. W., Keegan, T. H. M., Lynch, C. F., Prasad, P. K., ... Schwartz, S. M. (2015). Fertility preservation knowledge, counseling, and actions among adolescent and young adult patients with cancer: A population-based study. *Cancer*, 121(19), 3499–3506. <https://doi.org/10.1002/cncr.29328>
- Shnorhavorian, M., Kroon, L., Jeffries, H., & Johnson, R. (2012). Creating a standardized process to offer the standard of care: Continuous process improvement methodology is associated with increased rates of sperm cryopreservation among adolescent and young adult males with cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 34(8), e315–e319. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182678e3a>
- Skaczkowski, G., White, V., Thompson, K., Bibby, H., Coory, M., Orme, L. M., ... Anazodo, A. (2018). Factors influencing the provision of fertility counseling and impact on quality of life in adolescents and young adults with cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*, 36(4), 484–502. <https://doi.org/10.1080/07347332.2018.1443986>
- Skinner, R., Mulder, R. L., Kremer, L. C., Hudson, M. M., Constine, L. S., Bardi, E., ... Green, D. M. (2017). 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 Consortium. *The Lancet Oncology*, 18(2), e75–e90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30026-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30026-8)
- Taylor, J. F., & Ott, M. A. (2016). Fertility preservation after a cancer diagnosis: A systematic review of adolescents', parents', and providers' perspectives, experiences, and preferences. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 29(6), 585–598. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.04.005>
- Vadaparampil, S., Quinn, G., King, L., Wilson, C., & Nieder, M. (2008). Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Education and Counseling*, 72(3), 402–410. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.05.013>
- Vesali, S., Navid, B., Mohammadi, M., Karimi, E., & Omani-Samani, R. (2019). Little information about fertility preservation is provided for cancer patients: A survey of oncologists' knowledge, attitude and current practice. *European Journal of Cancer Care*, 28(1), e12947. <https://doi.org/10.1111/ecc.12947>
- Wallace, W. H., Anderson, R. A., & Irvine, D. S. (2005). Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *The Lancet Oncology*, 6(4), 209–218. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(05\)70092-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70092-9)
- Wright, C. I., Coad, J., Morgan, S., Stark, D., & Cable, M. (2014). 'Just in case': The fertility information needs of teenagers and young adults with cancer. *European Journal of Cancer Care*, 23(2), 189–198. <https://doi.org/10.1111/ecc.12137>
- Yeomanson, D. J., Morgan, S., & Pacey, A. A. (2013). Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: Dissatisfaction of young females. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(12), 1996–2000. <https://doi.org/10.1002/pbc.24672>
- Zebrack, B. J., Casillas, J., Nohr, L., Adams, H., & Zeltzer, L. K. (2004). Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology*, 13(10), 689–699. <https://doi.org/10.1002/pon.784>

How to cite this article: Korte E, Schilling R, Balcerek M, et al; PanCareLIFE. Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe. *Eur J Cancer Care*. 2020;29:e13279. <https://doi.org/10.1111/ecc.13279>

Publikation 2

„Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients“

Psycho-Oncology, 2019

Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients

Anja Borgmann-Staudt¹  | Marina Kunstreich² | Ralph Schilling¹ | Magdalena Balcerek^{1,3} | Uta Dirksen^{4,5} | Holger Cario⁶ | Katerina Kepakova⁷ | Stephanie Klco-Brosius⁴ | Elisabeth Korte¹ | Jarmila Kruseova⁸ | Herwig Lackner⁹ | Thorsten Langer¹⁰ | Katarzyna-Muszynska Roslan¹¹ | Joanna Stefanowicz¹² | Gabriele Strauß¹³ | Julianne Byrne¹⁴ | on behalf of PanCareLIFE

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Department of Paediatric Oncology, Haematology and Immunology Medical Faculty, Heinrich-Heine-University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

³Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany

⁴University Hospital Essen Pediatrics III, West German Cancer Centre, Essen, Germany

⁵German Cancer Research Centre (DKTK), Heidelberg, Germany

⁶Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Center Ulm, Ulm, Germany

⁷University Hospital Brno and International Clinical Research Centre (FNUSA-ICRC), Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁸Motol Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

⁹Medical University of Graz, Austria

¹⁰Lübeck Universitätsklinik, Lübeck, Germany

¹¹Medical University of Białystok, Białystok, Poland

¹²Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

¹³Helios Kliniken Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany

¹⁴Boyer Research Institute, Drogheda, Ireland

Correspondence

Prof. Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Augustenburger Platz 1, Mittelallee 6a, 13353 Berlin, Germany.
Email: anja.borgmann@charite.de

Funding information

European Union's Seventh Framework Programme for Research, Technological Development and Demonstration, Grant/Award Number: 602030; KINDERHILFE - Hilfe für krebs- und schwerkranke Kinder e.V.; Berliner Krebsgesellschaft e.V., Grant/Award Number: EKPS201607

Abstract

Introduction/Objectives: Fertility preservation is a major concern for adolescent cancer patients; yet, educational gaps remain. Our intervention study examined whether specially designed educational materials regarding fertility preservation increase knowledge and empowerment of patients and parents.

Methods: Eleven paediatric-oncological centres in four European countries agreed to enrol all eligible patients and parents in a questionnaire survey at 3 and 6 months after diagnosis. Treating physicians were surveyed on their medical consultation regarding fertility.

Results: Educational intervention increased knowledge in both patients ($n = 113$ and $n = 101$ in the control and intervention groups, respectively) and parents ($n = 111$ and $n = 99$ in the control and intervention groups, respectively), but the difference did not achieve statistical significance (knowledge difference patients: 5.6% (t0)/13.1% (t1); parents: 6.4% (t0)/3.8% (t1)). Parents of older patients (OR = 1.3, 95%CI = 1.1-1.7) and higher educational groups (OR = 6.2, 95%CI = 2.1-18.3) in

Anja Borgmann-Staudt and Marina Kunstreich share first authorship.

the intervention group (OR = 1.9, 95%CI = 1.03-3.7) achieved higher knowledge levels. Empowerment was significantly improved in both patients ($p = 0.046$, $d = 0.27$) and parents ($p = 0.046$, $d = 0.48$) in the intervention group.

Discussion/Conclusions: In our study, the use of specifically prepared flyers and brochures successfully raised the level of fertility preservation knowledge in parents of older patients as well as parents with higher educational levels. Overall, the intervention improved patient and parent empowerment. Subsequent projects will include simpler information and digital material to particularly reach out to younger and less educated individuals.

KEYWORDS

childhood cancer, fertility impairment, fertility preservation, informational material, knowledge, paediatric oncology, patient education, patient empowerment

1 | INTRODUCTION

1.1 | Background

One third of adolescent cancer patients are affected by infertility following standard chemotherapy and/or radiotherapy. Infertility occurs in over two thirds of patients as a result of high-dose therapy required for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).^{1,2} Fulfilling the desire for biological parenthood, however, is one key aspect to a high quality of life³; thus, it is important to address fertility-preserving options as early as initial diagnosis.

Previous studies showed that patients had little knowledge of treatment-related fertility impairment.^{2,4} In a retrospective study conducted in 2009 amongst adult childhood cancer survivors, only two out of 159 patients used cryopreservation.⁵ In 2017, Diesch et al reported that 39% of HSCT patients in Europe received counselling on fertility-preserving measures, and 29% underwent a fertility-preserving procedure.⁶ Time pressure, knowledge deficits, and the desire to avoid upsetting affected families can, inter alia, influence the way in which information is delivered by health care professionals.⁷⁻¹⁰ Tedious cryobank visits and costs of fertility preservation pose additional barriers.^{9,10}

Guidelines for fertility counselling and preservation are available; nevertheless, an overall standard has yet to be established.^{11,12} Patient education requires improvement in order to enable self-determined decisions regarding family planning. Increased knowledge directly correlates with higher empowerment, which leads to confidence in decision-making.¹³⁻¹⁵

1.2 | Objectives

The European intervention study, *PanCareLIFE—patient education*, examined (I) informational sources and how supportive patient material used in patient education influenced knowledge attained by

adolescent cancer patients and their parents regarding the risk of infertility and prophylactic measures. (II) We also surveyed whether patients and parents felt sufficiently informed/empowered to make a self-determined decision regarding fertility preservation. (III) Health care providers who conducted the study in their centres were asked if and how study participation had changed their practice of fertility counselling.

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Study design and setting

PanCareLIFE—patient education collected data in two phases¹⁶: Phase I (control group) 03/2014-01/2016; phase II (intervention group) 04/2016-10/2017. The control group received standard patient education according to treatment-optimising protocols for the respective adolescent cancers. Patients and parents from the intervention group received an additional information flyer at initial diagnosis. The treating oncologists documented the patient's estimated treatment-related infertility risk as "low," "elevated," or "high" on the flyer. The estimation was based on a list from our brochure that categorised therapy regimen according to gonadotoxicity. Furthermore, it was documented whether or not patients and parents had additional questions and if they wished to use fertility preservation prior to cancer treatment.* Patients and parents in both study groups were asked to complete questionnaires 3 (t0) and 6 (t1) months after initial diagnosis.† After the intervention participants returned their completed t0 questionnaires, the physician handed them the study informational brochure to take home as a reference material.

The following institutions recruited paediatric patients into both study groups: The Medical University of Graz (Austria); University Hospital Brno and University Hospital Motol (Czech Republic); University Hospitals in Düsseldorf, Ulm, Münster, Essen, Lübeck, Charité-

Universitätsmedizin Berlin, Helios-Klinikum Berlin-Buch (Germany); University Children's Hospital, Bialystok and University Gdansk (Poland).

The coordinating study centre Charité-Universitätsmedizin Berlin received approval from the local ethics committee (EA2/155/11). Each participating centre received approval from their respective ethics committees. Patient data were pseudonymised.

2.2 | Participants

All patients who met the following inclusion criteria were asked to participate: age ≥ 12 and ≤ 19 years, any chemotherapy/radiotherapy treatment within a participating study centre, curative prognosis, competent mental status, language ability, and signed informed consent.

2.3 | Data source and measurement of outcome variables

Data regarding knowledge and fertility information source, as well as empowerment at t0 and t1, were compared between the control and intervention groups. We surveyed whether patients and parents increased their knowledge about fertility when supportive informational material was implemented (intervention), using six gender-appropriate questions. Multiple selection questions were asked on a total of 37 items, which surveyed knowledge regarding the following: (a) risk factors for infertility, (b) fertility signs, (c) hormone replacement treatment, and (d) fertility-preserving and reproductive measures. Sufficient knowledge was concluded when $\geq 50\%$ items were answered correctly.

Patient and parent empowerment levels were surveyed using the statement: "I feel sufficiently informed by the given information to make a decision for myself/my child." Answer possibilities were: "strongly disagree," "disagree," "neither disagree nor agree," "agree," and "strongly agree." Sufficient empowerment was assumed for participants who either agreed or strongly agreed with the statement.

The physicians who conducted the study in the cooperating centres were asked if participation had influenced their fertility consultation practice. Answer modes were "no" and "if yes, please specify." We also received information from all study centres regarding fertility preservation in their countries. Sperm banking was universally available. Cryopreservation of oocytes and testicular tissue was only available in Germany, and ovarian tissue cryopreservation only in Austria and Germany. Ovariopexy was only available in the Czech Republic and Germany.

2.4 | Statistical methods

Data analysis was conducted with IBM SPSS Statistics software, version 24. Differences in knowledge attained between the two study groups were tested by t-test for independent samples, $\alpha = 0.05$, one-tailed; *p* values were Bonferroni adjusted. Effect sizes ($d = 0.20$ -0.50 small, $d > 0.50$ -0.80 medium, and $d > 0.80$ large¹⁷) were

calculated to estimate the practical relevance of results. For multivariate analyses, binary logistic regression was performed to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). For analysis of patient and parent knowledge, patient education (with/without intervention), gender, and patient age were included into the modelling. Parent gender and highest educational degree were included into the modelling for the parents.

Univariate analyses of patient and parent empowerment were conducted using nonparametric methods (Mann-Whitney U tests; Kruskal-Wallis tests); $\alpha = 0.05$. Included into analysis were patient gender and age (stratified into three groups; 13-14, 15-16, and > 17 years) and study group (with/without intervention). Patient gender, age, highest educational degree, diagnosis, estimation of infertility risk, country in which treated, recall of risk information before treatment, and information regarding prophylactic measures were included into the modelling. Parent gender was included into the modelling for the parents.

Parental educational status was determined according to the International Standard Classification of Education (ISCED 97) and stratified into educational status groups (low, middle, and high).¹⁸ According to a power analysis conducted with GPower,¹⁹ a total sample size of $n = 184$ was required to show an OR of ≥ 1.7 with $\alpha = 5\%$ and a power of 80%.

3 | RESULTS

3.1 | Participants

In total, our study (cohort) included 113/142 (79.6%) patients and 111/142 (78.2%) parents in the control group and 101/134 (75.4%) patients and 99/134 (73.9%) parents in the intervention group. Participant characteristics are presented in Tables 1a and 1b.

3.2 | Knowledge regarding fertility impairment and preservation

Informational sources for patients and parents are presented in figure 1a-d (supplemental material). Patients from the intervention group, who received the flyer and brochure provided by their physician, used other media significantly less often ($p = .037$) than those from the control group.

a. Patients

On average, patients from the intervention group achieved higher knowledge scores at t0 and t1 than patients from the control group (figure 2a, supplemental material). Comparison of mean values showed a difference of 1.62 (CI = -0.73-3.96) at t0 and 2.17 (CI = -0.38-4.72) at t1. These differences were not significant at either time-point.

For multivariate analyses of determinants of patient knowledge, binary logistic regression was performed. Patient gender and age (in years) at time of questionnaire completion as well as education with or without intervention were included into the modelling. Patient

TABLE 1 a Patients characteristics, b Parents characteristics

Patients	Control Group		Intervention Group		Total	
	n	%	n	%	n	%
Gender						
Female	53	46.9	43	42.6	96	44.9
Male	60	53.1	58	57.4	118	55.1
Total	113	100	101	100	214	100
Age						
Mean age	15.42		15.50		15.46	
Median age	16.00		16.00		16.00	
Std. deviation	1.641		1.419		1.537	
Range	12-19		12-18		12-19	
Disease						
Leukaemia	18	15.9	20	19.8	38	17.8
Lymphomas	44	38.9	45	44.6	89	41.6
Brain tumours	5	4.4	5	4.9	10	4.7
Bone tumours	22	19.5	13	12.9	35	16.4
Soft tissue tumours	8	7.1	6	5.9	14	6.5
Germ cell tumours	13	11.5	10	9.9	23	10.7
Others	3	2.7	2	2.0	5	2.3
Total	113	100	101	100	214	100
Parents	Control Group		Intervention Group		Total	
	n	%	n	%	n	%
Biological mother						
Biological mother	89	80.2	80	80.8	169	80.5
Biological father						
Biological father	18	16.2	12	12.1	30	14.3
Female legal guardian						
Female legal guardian	1	0.9	2	2.0	3	1.4
Male legal guardian						
Male legal guardian	1	0.9	-	-	1	0.5
No information						
No information	2	1.8	5	5.1	7	3.3
Total	111	100	99	100	210	100
Educational level						
Low	12	10.8	9	9.1	21	10.0
Medium	51	46.0	49	49.5	100	47.6
High	44	39.6	34	34.3	78	37.1
No information	4	3.6	7	7.1	11	5.3
Total	111	100	99	100	210	100

age and gender were confirmed as determinants of knowledge differences. As patient age increased, so did their knowledge. Generally, female patients knew significantly more. At t0, age (OR = 1.26, CI = 1.14-1.53) and female gender (OR = 3.27, CI = 1.84-5.81) were predictors for sufficient knowledge attainment. At t1, female gender (OR = 2.19; CI = 1.24-3.9) was the only predictor for sufficient knowledge attainment.

b. Parents

On average, parents from the intervention group were also more likely to demonstrate sufficient knowledge compared with control

parents at both time-points (figure 2b, supplemental material). Mean values showed a difference of 2.24 (CI = -0.108-4.583) at t0 and 2.19 (CI = -0.218-4.616) at t1. However, differences in mean values between the control and intervention groups were not significant at t0 or t1.

Binary logistic regression was performed for multivariate analyses of determinants of parent knowledge. Included into the modelling were patient gender and age (in years) at time of questionnaire completion, parent gender, educational status of responding parent, and education with or without intervention. Parents of older children knew significantly more (t0: OR = 1.319; CI = 1.07-1.62). Additionally, parental educational level was shown to play a pivotal role. Highly educated parents were able to attain significantly more knowledge regarding fertility impairment and preservation than less-educated parents (t0: OR = 6.214; CI = 2.11-18.3). Receiving fertility education with supportive material (intervention) (t0: OR = 1.953 CI = 1.03-3.71) was a predictor for sufficient knowledge attainment. At t1, no significant association between study group and the included variables was identified.

3.3 | Empowerment

Univariate analysis showed significantly improved empowerment of both patients ($p = .046$, $d = 0.27$) and parents ($p = .046$, $d = 0.48$) from the intervention group. Patient empowerment was associated with gender (t1: $p = .033$, $d = 0.30$) and age (t0: $p = .007$, $d = 0.41$; t1: $p = .003$, $d = 0.46$), whereas parent empowerment was associated with the child's gender (t1: $p = .001$, $d = 0.48$).

Binary logistic regression for multivariate analyses of determinants confirmed significance for gender and age amongst patients and child's gender amongst parents, but not for intervention. Figure 3 a-d (supplemental material) demonstrates the results for patients and parents at t0 and t1. Gender, age, estimation of treatment-associated infertility risk, receipt of infertility information, and prophylactic measures were all predictors for empowerment.

a. Patients

Three important findings were revealed at t0. Older patients (OR = 1.351; CI = 1.06-1.723) or those who had received information regarding infertility prior to treatment (OR = 6.589; CI = 2.119-20.489) reported significantly higher empowerment. Patients who estimated their risk for infertility as high (OR = 0.274; CI = 0.086-0.87) felt significantly less empowered compared with those with an estimated low risk.

At t1, results varied. The potential for patients to feel sufficiently informed rose at a rate of 45% per year of life (OR = 1.447; CI = 1.099-1.905). Patients were 5.5-times more likely to feel sufficiently informed after they had received information on prophylactic measures (OR = 5.535; CI = 1.917-15.983). However, female patients felt significantly less empowered (OR = 0.423; CI = 0.118-0.952).

b. Parents

As for t0, aiming at significantly increasing empowerment, it proved helpful for parents to receive information regarding infertility (OR = 4.544; CI = 1.351-15.28) as well as prophylactic measures (OR = 30.528; CI = 6.41-145.387) prior to treatment. Parents of females felt significantly less empowered (OR = 0.165; CI = 0.072-0.378).

Two significant results concerning parents were discovered at time t1. As the age of the child increased, the potential for parents to feel sufficiently informed increased by more than 38% per year of age (OR = 1.384; CI = 1.047-1.831). Parents who received information regarding prophylactic measures felt 6.5-times more empowered than those who stated that they had not received this information (OR = 6.495; CI = 2.174-19.404).

3.4 | Medical consultation

Twelve out of the 13 investigators from the 11 participating centres stated that participation in *PanCareLIFE—patient education* had influenced their medical consultation practices concerning fertility issues. The centres stated that the study had renewed focus on fertility issues and had presented novel information that resulted in the implementation of revised standard operating procedures (SOPs). Three investigators from one study centre had conflicting opinions about the study's impact on their counselling practices: Whilst one health care professional noted no difference, the second reported some differences, and the third observed differences particularly in counselling younger and/or female patients. Three centres established a fertility cryopreservation programme for females during the course of the study.

4 | DISCUSSION

4.1 | Key results

4.1.1 | Knowledge regarding fertility impairment and preservation

The diagnosis of cancer is overwhelming for both patients and their parents, often resulting in a difficulty to absorb other information.²⁰ We feel responsible as oncologists—during this emotionally vulnerable phase—to channel the trust between patients and physicians into a personal exchange of crucial information. This ultimately leads to the empowerment of patients, enabling them to make independent decisions about their future, especially regarding the prospect of having their own children. Furthermore, education regarding fertility issues at diagnosis and prior to cancer treatment is a humanising experience for patients and parents that can strengthen the desire for recovery.²¹

When embedded in patient education, our informational material helps patients and parents to obtain the necessary information regarding fertility. The patients who received our supportive material during initial consultation (intervention group) utilised other media (i.e.,

internet, printed media, and television) significantly less often than their peers from the control group. We argue that informational material delivered personally by health care professionals not only eases discussion but also provides hard-copy reference material of higher quality than that obtained through Internet searches. For patients, increased age and female gender were associated with better knowledge acquisition in our study. Parents benefited from the intervention even more than patients in terms of knowledge acquisition. This was especially true for highly educated parents and parents of older children.

4.2 | Empowerment

Our study shows that patient education including informational material on fertility contributes to the empowerment of patients and their parents. Older age of patients and receipt of information regarding infertility and prophylactic measures prior to treatment was particularly instrumental in increasing the empowerment of patients and parents. As patient age increased, adolescents stated higher levels of empowerment; personality development and life goals associated with adolescence may contribute to this. Knowledge offers an instrument for self-initiated action; therefore, providing this necessary information is essential to support these patients.

In contrast, female patients and patients with a higher infertility risk reported lower empowerment. Parents of female patients also felt less empowered—even though female patients on average attained higher knowledge scores compared with male patients. Different reasons may contribute to this. Firstly, four out of 11 participating centres were unable to offer cryopreservation measures to female patients; nevertheless, information regarding these measures was included in the provided flyers and brochures. Secondly, fertility preservation for female patients is often more complex and invasive than for male patients.²² Thirdly, gender-specific fears may have led to the lower empowerment of female patients. Finally, patients newly diagnosed with cancer, in addition to the prospect of a high risk for infertility, may experience feelings of helplessness that undermine self-determination.

4.3 | Medical consultation

Participating centres reported a renewed focus on fertility issues: some obtained novel information, some implemented new SOPs, and some centres established fertility cryopreservation programmes for girls during the course of the study. The information contained in the flyers and brochures supported physicians in educating themselves first, thus enabling them to better empower their patients. While the flyer was embedded in initial patient education at diagnosis, the brochures were handed out without medical counselling. Nevertheless, the brochures were also shown to have an autonomous informative value.

4.4 | Comparison with similar studies

Our study observed better knowledge acquisition amongst older patients as well as female patients. In similar studies, health care professionals tended to inform parents and older patients more often than younger patients.^{5,10} However, it is also crucial to actively integrate younger patients into the shared decision-making process regarding their therapy²² in order to improve their healing prospects.^{23,24} Our results concerning female patients correspond with current gender research.²⁵

Other studies stated that most patients had insufficient knowledge regarding cancer-related fertility issues.^{26,27} In contrast to our results, women were found to have had less knowledge.²⁸ In this context, significant gaps in information provided to women were also reported.²⁹ Wilkes et al found that patients requested access to written or web-based information or a fertility specialist in addition to the information provided during discussion with the health care professional.³⁰ Comparing the proportion of patients who were informed about fertility issues in our study with that in previous study cohorts, we can safely say that our participants were clearly better informed.⁵

In terms of knowledge acquisition, parents benefitted from the intervention even more than patients. This was especially true amongst highly educated parents and those of older children. Parents play a key role in the acquisition of knowledge concerning fertility issues.³¹ Considering the crisis of life and the high level of fear resulting from a cancer diagnosis, the ability to attain new knowledge is restricted.²⁰ The brief informational flyer provided at initial diagnosis sensitises patients to the topic of fertility and enables them to discern additional information that is offered at a later time. Over the course of therapy, patients and families develop better coping mechanisms.²⁵ These resources can be used for further knowledge acquisition. For maximum effect, comprehensible and relevant informational material is essential; patient and parent abilities need to be considered and reflected in clarity and simplicity of language. Also, the type of informational material must be adapted to suit the target audience.

Diesch et al found that patient counselling relied predominantly on existing SOPs from the treating clinic.⁶ This is in accordance with our observation. The conduction of our study renewed focus on fertility and conveyed novel information to the treating physicians; this translated into enhanced fertility counselling at the study sites.

4.5 | Study limitations

Through consecutive inclusion of all eligible patients as they were admitted to the clinics, selection bias was avoided. Gender, age, and cancer diagnosis were comparable between participants and non-participants; however, comparison of fertility-related issues between the two groups was not possible.

Participation rate was high for both the control and intervention groups; however, we were unable to achieve our enrolment goal as per sample calculation, despite addition of new centres. This may partly be due to our strict inclusion criteria, as we chose not to include patients with an unfavourable outcome. Furthermore, internal difficulties within

the centres may have contributed. Therefore, significant results could have been missed or overestimated. Some of the results of logistic regression show broad CIs, which suggests uncertain estimates.

Patients and parents who participated in the control arm were already well informed about fertility at initial data collection. Different reasons may have contributed: Firstly, participating investigators received existing fertility guidelines from the study centre and were thus better prepared for patient education. Secondly, participating investigators were aware that patients and parents were evaluating fertility counselling within the survey. Thirdly, the study sensitised families and physicians to fertility-related issues; therefore, external validity is restricted.

The control group received standard patient education according to treatment-optimising protocols for the corresponding cancers. This does not include the exact extent of educational variations, not only amongst countries, but also clinics and individual physicians. We provided study information and a manual to support standardisation of patient education. However, our study was not designed to probe the detailed procedures of physicians. Subsequent studies could examine this process in more detail.

Conditions for fertility preservation varied between the clinics. In contrast to male patients for whom all participating centres offered cryopreservation, only centres in Austria and Germany offered cryopreservation of oocytes and ovarian tissue. Nonetheless, three centres implemented fertility-preserving programmes for their female patients during the course of the study.

Due to recall bias, the participant assessment of how well they were informed about fertility risks and prophylactic measures as well as their estimation of risk are subjective and not objective.

5 | CONCLUSION

Utilising specifically prepared brochures was successful at increasing the level of knowledge regarding fertility preservation amongst older adolescents and patients and parents with a higher educational level. As a result, patient empowerment was increased. Subsequent projects including simpler information and digital material are planned to reach out to younger patients and less educated individuals.

5.1 | Clinical implications

Educational interventions regarding fertility can improve knowledge and empowerment in patients and parents, enabling self-reliant decision-making. Since this is especially true for older, female, and highly educated individuals, informational material must be simple and concise in order to reach as many patients as possible. Digital versions may help to engage younger patients.

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

DECLARATION OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

SOURCES OF SUPPORT

This project received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for Research, Technological Development and Demonstration under grant agreement no 602030. The study was also kindly supported by Berliner Krebsgesellschaft e.V. (EKPS201607) and KINDERHILFE - Hilfe für krebs- und schwerkranke Kinder e.V..

ACKNOWLEDGEMENTS

We especially thank our young patients and their parents for participating in this study as well as the participating clinics for their excellent cooperation. We acknowledge the valuable input of the late Professor Lutz Goldbeck (1958-2017) in developing the study.

ENDNOTES

*Free download in four languages: https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/flyer_broschueren/

†Patient and parent questionnaires are available at: https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/pancarelife_interventionstudy_patient_education_2013_2018/

ORCID

Anja Borgmann-Staudt  <https://orcid.org/0000-0001-7341-0578>

REFERENCES

- Oosterhuis BE, Goodwin T, Kiernan M, Hudson MM, Dahl GV. Concerns about infertility risks among pediatric oncology patients and their parents. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(1):85-89.
- Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, et al. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol*. 2011;29(3):274-285.
- Ussher JM, Perz J. Infertility-related distress following cancer for women and men: a mixed method study. *Psychooncology*. 2019;28(3):607-614.
- Centers for Disease Control: A National Action Plan for Cancer Survivorship [Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/survivors/pdf/plan.pdf>].
- Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, et al. Hormone and sperm analyses after chemo- and radiotherapy in childhood and adolescence. *Klin Padiatr*. 2010;222(3):145-149.
- Diesch T, Rovó A, von der Weid N, et al. Fertility preservation practices in pediatric and adolescent cancer patients undergoing HSCT in Europe: a population-based survey. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(7):1022-1028.
- Vadapampil ST, Clayton H, Quinn GP, King LM, Nieder M, Wilson C. Pediatric oncology nurses' attitudes related to discussing fertility preservation with pediatric cancer patients and their families. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(5):255-263.
- Reebals JF, Brown R, Buckner EB. Nurse practice issues regarding sperm banking in adolescent male cancer patients. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2006;23(4):182-188.
- Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1890-1897.
- Vadapampil S, Quinn G, King L, Wilson C, Nieder M. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Educ Couns*. 2008;72(3):402-410.
- Byrne J, Grabow D, Campbell H, et al. PanCareLIFE: the scientific basis for a European project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents. *Eur J Cancer*. 2018;103:227-237.
- Quinn GP, Vadapampil ST, Lee J-H, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5952-5957.
- Adams R. *Empowerment. Participation and Social Work*: Palgrave Macmillan; 2008.
- Aujoulat I, d'Hoore W, Deccache A. Patient empowerment in theory and practice: polysemy or cacophony? *Patient Educ Couns*. 2007;66(1):13-20.
- Evan EE, Zeltzer LK. Psychosocial dimensions of cancer in adolescents and young adults. *Cancer*. 2006;107(7):1663-1671.
- Cohen R, Leis AM, Kuhl D, Charbonneau C, Ritvo P, Ashbury FD. QOLTI-F: measuring family carer quality of life. *Palliat Med*. 2006;20(8):755-767.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*: Routledge; 2013.
- Co-operation OFE, Development. *Classifying educational programmes*. OECD Paris: Manual for ISCED-97 implementation in OECD countries; 1999.
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G* Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-1160.
- Eden O, Black I, MacKinlay G, Emery A. Communication with parents of children with cancer. *Palliat Med*. 1994;8(2):105-114.
- Trèves R, Grynberg M, Si P, Finet A, Poulain M, Fanchin R. Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for the envisioning a postdisease life. *Future Oncol*. 2014;10(6):969-974.
- Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril*. 2006;85(1):1-11.
- Spinetta JJ, Masera G, Jankovic M, et al. Valid informed consent and participative decision-making in children with cancer and their parents: a report of the SIOP working committee on psychosocial issues in pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol: Off J SIOP-Int Soc Pediatr Oncol (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*. 2003;40(4):244-246.
- Tates K, Meeuwesen L. Doctor-parent-child communication. A (re) view of the literature. *Soc Sci Med*. 2001;52(6):839-851.
- Duckworth AL, Seligman ME. Self-discipline gives girls the edge: gender in self-discipline, grades, and achievement test scores. *J Educ Psychol*. 2006;98(1):198-208.
- Kim J, Mersereau J. A pilot study about female adolescent/young childhood cancer survivors' knowledge about reproductive health and their views about consultation with a fertility specialist. *Palliat Support Care*. 2015;13(5):1251-1260.
- Smith S. The experiences of teenagers and young adults with cancer—results of 2004 conference survey. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(4):362-368.
- Crawshaw MA. Male and female experiences of having fertility matters raised alongside a cancer diagnosis during the teenage and young adult years. *Eur J Cancer Care*. 2009;18(4):381-390.
- Peddle V, Porter MA, Barbour R, et al. Factors affecting decision making about fertility preservation after cancer diagnosis: a qualitative study. *BJOG*. 2012;119(9):1049-1057.
- Wilkes S, Coulson S, Crosland A, Rubin G, Stewart J. Experience of fertility preservation among younger people diagnosed with cancer. *Hum Fertil*. 2010;13(3):151-158.

31. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology*. 2004;13(10):689-699.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, et al. Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients. *Psycho-Oncology*. 2019;28:2218-2225. <https://doi.org/10.1002/pon.5210>

Publikation 3

„Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries“

European Journal of Pediatrics, 2019



Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries

Magdalena Balcerek^{1,2} · Ralph Schilling¹ · Julianne Byrne³ · Uta Dirksen^{4,5} · Holger Cario⁶ · Marta Julia Fernandez-Gonzalez¹ · Tomas Kepak⁷ · Elisabeth Korte¹ · Jarmila Kruseova⁸ · Marina Kunstreich⁹ · Herwig Lackner¹⁰ · Thorsten Langer¹¹ · Malgorzata Sawicka-Zukowska¹² · Joanna Stefanowicz¹³ · Gabriele Strauß¹⁴ · Anja Borgmann-Staudt¹ · PanCareLIFE

Received: 18 June 2019 / Revised: 18 August 2019 / Accepted: 22 August 2019 / Published online: 7 September 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Infertility is a relevant late-effect following cancer treatment; yet, a large proportion of survivors cannot recall having been informed of this risk. In an intervention study, we examined if and how supportive patient information material on fertility/fertility-preserving measures influences utilization of cryopreservation in adolescent cancer patients. The control group, recruited 03/2014–01/2016, received the usual patient education at initial diagnosis. The intervention group, recruited 04/2016–10/2017, received patient education supported by a fertility flyer and brochure. Patients and parents were each asked questions on utilization of cryopreservation in a questionnaire 3 and 6 months after initial diagnosis. Patient core and therapy data were obtained from medical records. Overall, cryopreservation rates showed no significant difference between the control (32.7%, $n = 37/113$) and intervention group (36.6%, $n = 37/101$). In the control group, cryopreservation was associated with gender (OR 0.100, CI 0.023–0.427), age (OR 1.559, CI 1.077–2.258) and recalling information on fertility protection (OR 33.663, CI 2.100–539.574); in the intervention group, cryopreservation was related to gender (OR 0.093, CI 0.026–0.330) and the estimated infertility risk (OR 43.665, CI 2.157–883.974).

Conclusion: Cryopreservation rates did not overall increase following the intervention; however, the individual risk seemed to be brought into attention more: Those at risk, including younger patients, cryopreserved at higher rates.

Communicated by Peter de Winter

✉ Anja Borgmann-Staudt
anja.borgmann@charite.de

Magdalena Balcerek
magdalena.balcerek@charite.de

Ralph Schilling
ralph.schilling@charite.de

Julianne Byrne
jbyrne@boyneresearch.ie

Uta Dirksen
uta.dirksen@uk-essen.de

Holger Cario
holger.cario@uniklinik-ulm.de

Marta Julia Fernandez-Gonzalez
marta-julia.fernandez-gonzalez@charite.de

Tomas Kepak
tkepak@gmail.com

Elisabeth Korte
elisabeth.korte@charite.de

Jarmila Kruseova
jarmila.kruseova@fmotol.cz

Marina Kunstreich
marina.kunstreich@med.uni-duesseldorf.de

Herwig Lackner
herwig.lackner@medunigraz.at

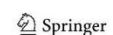
Thorsten Langer
thorsten.langer@uksh.de

Malgorzata Sawicka-Zukowska
mzukowska@interia.pl

Joanna Stefanowicz
jstefanowicz@gumed.edu.pl

Gabriele Strauß
gabriele.strauss@helios-kliniken.de

Extended author information available on the last page of the article



What is Known:

- Infertility is a relevant late-effect following adolescent cancer.
- Guidelines recommend to offer fertility protection before cancer treatment.
- A relevant proportion of adolescents with cancer are not aware of this risk.
- Fertility protection seems under-used in cancer patients at risk for infertility.

What is New:

- Information material on fertility and protection in adolescents did not increase overall rates of cryopreservation.
- Cryopreservation rates were improved according to individual risk for infertility.
- Our flyers and brochures on fertility in cancer patients are available in various languages.

Keywords Patient education · Childhood and adolescent cancer · Fertility impairment · Fertility protection · Cryopreservation · Patient empowerment

Introduction

Fertility impairment is a relevant late-effect following chemotherapy and/or radiotherapy in adolescence. However, not all survivors are aware of this risk or of available fertility protection [1]. Previous studies have emphasized the necessity of adequate and early counselling of patients and their parents on the potential risk for fertility impairment [1–3]. Especially patients of younger age and female patients in general seem to recall having received such information to a lower rate than older or male patients [4]. While established fertility protection exists for adolescent patients, there are limited options for prepubertal and peripubertal children [5, 6]. Additionally, within Europe, there are inequities regarding availability and insurance coverage of fertility protection [7, 8].

Efforts of research in the field of fertility following cancer treatment in adolescence have led to improved and more specific guidelines for fertility protection [5, 9]. For male adolescents, current guidelines recommend to offer sperm banking prophylactically before any potentially gonadotoxic therapy [5]. Sperm banking is well established and easy to conduct [10]. Overall, rates of sperm banking for adolescents prior to cancer treatment are still considered low [4, 11, 12]. However, Klosky et al. reported of adolescents' perceived benefits of sperm banking [13]. For female adolescent cancer patients, there are various options of fertility protection [14]. Most of them have limitations in the paediatric oncologic setting and are more complex to be organized and conducted [5, 6]. Oocytes can be collected for cryopreservation and future reproductive treatment following 2 weeks of hormonal stimulation [5]. For most adolescent cancers, treatment cannot be delayed to this extent. In this case, ovarian tissue can be collected surgically and cryopreserved before cancer treatment [15]. The birth of at least 130 healthy babies has been reported following autologous transplantation of ovarian tissue after cancer treatment [16]. However, ovarian tissue may contain malignant cells, with transplantation posing a risk of inducing a relapse in both, patients with systemic malignancies or solid tumours

[17–19]. In a recent European study, only 17% of female adolescents used cryopreservation [4].

Adequate education on fertility impairment and prevention options is important to enable cancer patients to self-determine their fertility protection. Informed patients are more likely to have their fertility status tested after cancer treatment and therefore improve their chances of having children through early family planning [1]. Having an own child is relevant for a high quality of life following childhood cancer treatment with parenthood being connected to normality, gratitude and happiness by former patients [2]. Within the framework of *PanCareLIFE*, a project funded by the *European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration* (grant agreement no. 602030), we conducted the multicentre intervention study *Patient education* [4, 20].

Objectives

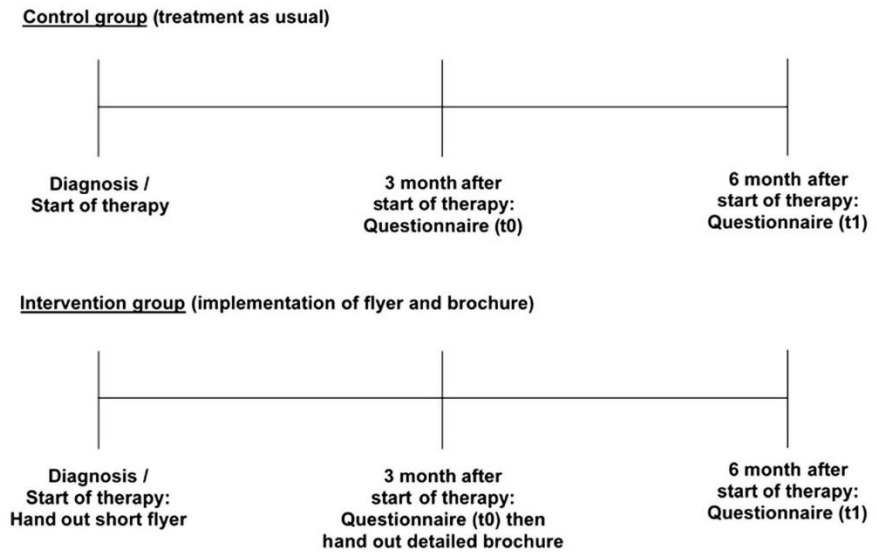
The present study examined if and how supportive patient information material on the risk of fertility impairment following cancer treatment and on available fertility protection, embedded in the education of the attending physician, influences utilization of fertility protection in adolescent cancer patients.

Methods

Study design and methods

The intervention study *Patient education* was conducted in two study phases (see Fig. 1). Between March 2014 and January 2016, newly diagnosed adolescent cancer patients were recruited for the *control group* and from April 2016 to October 2017 for the *intervention group*. Patients in the control group received the standard patient education on the risk of fertility impairment and fertility protection according to European therapy optimizing studies. Further details on

Fig. 1 Study design *Patient education* multicenter intervention study



the first study phase have been previously published [4]. In the intervention group, patient education at initial diagnosis was supported by a flyer on fertility impairment. This flyer included a paragraph in which the physician estimated the patient’s individual fertility risk based on a list of potentially gonadotoxic protocols in our brochures, and patients stated whether they had further questions and wished to protect their fertility (see Fig. 2). Three months after the start of treatment, patients and parents received the gender-specific patient brochure on fertility following cancer treatment. Written informed consent of patients and their parents in both study groups was obtained for participation. Following, participating patients and their parents were asked to each complete a questionnaire three (t0) and 6 months (t1) after onset of cancer treatment. Full patient flyer, brochures and questionnaires are available at: https://kinderonkologie.charite.de/forschung/ag_borgmann_staudt/pancarelife_interventionstudy_patient_education_2013_2018/. To examine utilization of fertility preservation, relevant answers were obtained from the

questionnaire and patient core and clinical data from medical records (Fig. 1, Fig. 2).

Ethics and data protection

The coordinating study centre Charité-Universitätsmedizin Berlin received approval from their local ethics committee on 04/04/2014 (EA2/155/11). All data providers received approval for the study from their respective ethics committees. Patient data was pseudonymized. Only data providers were able to assign patient names to the respective identification number. Patient names were not transmitted to the coordinating study centre.

Patient recruitment and eligibility criteria

The following paediatric oncology departments participated in both study phases: Medical University of Graz (Austria); University Hospital Brno and University Hospital Motol

Fig 2 Extract, patient information flyer on fertility risk and protection in adolescent cancer patients supporting shared and informed decision making

Do you understand the possible risks to your fertility and the options for preserving it?

Yes No, I've got more questions

Ask your doctor to fill in below whether you are at low, medium or high risk of reduced fertility (see also our detailed booklet).

high risk medium risk low risk

In consultation with your parents and doctors, would you like to take steps to preserve your fertility before your treatment?

Yes No

(Czech Republic); University Duesseldorf, University Ulm, University Hospital Muenster, Charité-Universitätsmedizin Berlin, University Luebeck and Helios-Klinikum Berlin-Buch (Germany) and University Children's Hospital Bialystok and University Gdansk (Poland).

All newly diagnosed adolescent patients who required chemotherapy and/or radiotherapy were eligible for participation. Patients with tumour relapse, secondary malignancies or an unfavourable prognosis at diagnosis were excluded, as well as patients with cognitive impairment and those who were unable to understand the written national language.

Statistics

Data analysis was conducted with the SPSS Statistics Software, Version 24. Univariate analysis was assessed by using chi-squared tests. Effect sizes (Phi, Cramer's V) were calculated to estimate the practical relevance of the results. Cohen (1988) defined effect sizes (Phi, Cramer's V) > 0.10 as small, > 0.30 as medium and > 0.50 as large [21]. For multivariate analyses, binary logistic regression was performed to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence intervals. According to a power analysis conducted with GPower [22], a total sample size of $n = 184$ was required to show an OR of ≥ 1.7 on a significance level of 5% with a power of 80%. The educational status of the parents was determined according to the International Standard Classification of Education (ISCED 1997) and classified into three educational status groups [23].

Results

Patient characteristics

Overall, 134 patients were eligible for participation in the intervention phase, of whom 101 (75.4%) participated in the first questionnaire survey at t0 and 98 (73.1%) followed-up at t1. Participation was declined by 16 patients, 5 were unable to participate due to treatment and 12 were excluded due to other social or ethical reasons.

The non-responder analyses revealed no significant differences regarding responders' and non-responders' gender, age at diagnosis and distribution of cancer diagnoses (Table 1). Data on the control group has been published previously [4]. No significant differences between participants of the control and intervention groups could be found regarding gender, age at diagnosis and distribution of cancer diagnoses or for the attending clinic (Table 1, Table 2).

Utilization of fertility preservation

Within the control group, 32.7% ($n = 37/113$) of the participants and 36.6% ($n = 37/101$) of participants of the intervention group used cryopreservation. The rates of cryopreservation showed no statistically significant differences between the groups according to treatment. Overall, univariate analysis showed that cryopreservation was mainly associated with gender and patient information. In the control group, gender, age

Table 1 Non-responders' characteristics in control and intervention group

Non-responder (patients, time-point t0)		Control group		Intervention group		Total	
		Frequency	Percent of control	Frequency	Percent of intervention	Frequency	Percent of total
Gender	Female	10	34.5	15	45.5	25	40.3
	Male	19	65.5	18	54.5	37	59.7
Age group	13–15 years	17	58.6	19	57.6	36	58.1
	16–17 years	12	41.4	13	39.4	25	40.3
	18 years and older	0	0.0	1	3.0	1	1.6
Diagnose main groups	Leukaemia	19	65.5	24	72.7	43	69.4
	Brain tumours	3	10.3	0	0.0	3	4.8
	Solid tumours	7	24.1	9	27.3	16	25.8
Diagnose (details)	Leukaemia	7	24.1	12	36.4	19	30.6
	Lymphoma	12	41.4	12	36.4	24	38.7
	Brain tumours	3	10.3	0	0.0	3	4.8
	Bone tumours	2	6.9	6	18.2	8	12.9
	Soft tissue sarcoma	1	3.4	3	9.1	4	6.5
	Liver tumour	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Germ cell tumour	2	6.9	0	0.0	2	3.2
	Carcinoma	2	6.9	0	0.0	2	3.2
	other	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 2 Participants' characteristics in control and intervention group

		Control group		Intervention group		Total	
		Frequency	Response (%)	Frequency	Response (%)	Frequency	Response (%)
Survey participation	Patient Q1	113	79.6	101	75.4	214	77.5
	Patient Q2	106	74.6	98	73.1	204	73.9
	Parent Q1	111	78.2	99	73.9	210	76.1
	Parent Q2	103	72.5	95	70.9	198	71.7
Participants (patients) t0	Frequency	Percent of control	Frequency	Percent of intervention	Frequency	Percent of total	
Gender	Female	53	46.90	43	42.60	96	44.90
	Male	60	53.10	58	57.40	118	55.10
Age group	13–15 years	52	46	46	45.50	98	45.80
	16–17 years	52	46	51	50.50	103	48.10
	18 years and older	9	8	4	4	13	6.10
Country of attending clinic	Austria	10	8.80	7	6.90	17	7.90
	Czech Republic	48	42.50	42	41.60	90	42.10
	Germany	42	37.20	40	39.60	82	38.20
	Poland	13	11.50	12	11.90	25	11.70
Diagnose (main groups)	Leukaemia	62	55.40	65	64.40	127	59.60
	Brain tumours	5	4.50	5	5.00	10	4.70
	Solid tumours	45	40.20	31	30.70	76	35.70
Diagnose (details)	Leukaemia	18	15.90	20	19.80	38	17.80
	Lymphoma	44	38.90	45	44.60	89	41.60
	Brain tumours	5	4.40	5	5.00	10	4.70
	Bone tumours	22	19.50	13	12.90	35	16.40
	Soft tissue sarcoma	8	7.10	6	5.90	14	6.50
	Liver tumour	1	0.90	1	1.00	2	0.90
	Germ cell tumour	13	11.50	10	9.90	23	10.70
	Carcinoma	1	0.90	1	1.00	2	0.90
	other	1	0.90	0	0.00	1	0.50

and patient information on fertility protection were associated with utilization of cryopreservation. In the intervention group, cryopreservation was associated with gender, the subjective assessment of the fertility risk and the information on risks before treatment (Table 3).

Binary logistic regression was performed for multivariate analyses for determinants of cryopreservation. Included were patient's gender, age at time of questionnaire completion, cancer diagnosis, country of attending clinic, estimated risk for fertility, whether or not the patient received information on infertility risks and protection as part of education with or without intervention. Table 3 shows the results of binary logistic regression (Table 4).

In total, patient's gender (OR 0.141, CI 0.061–0.325) and age (OR 1.302, CI 1.021–1.66) as well as having received information on prophylactic measures (OR 10.687, CI 2.056–55.548) were predictors for utilization of cryopreservation. Female patients only had a 14% chance to cryopreserve compared to male patients. With rising age,

the likeliness to cryopreserve increased by more than 30% per year. Patients who received information on prophylactic measures had a 10 times higher chance to cryopreserve than those who did not.

Sub-group analysis of the control group showed a 10% chance of using cryopreservation for female compared to male patients (OR 0.100, CI 0.023–0.427). With rising age, the likeliness to cryopreserve in the control group increased by almost 56% per year (OR 1.559, CI 1.077–2.258). The likeliness to cryopreserve was associated with having received information on fertility-preserving measures (OR 33.663, CI 2.100–539.574).

Utilization of cryopreservation was less likely in female patients in the intervention group (OR 0.093, CI 0.026–0.330) and was also associated with the estimated fertility risk (OR 43.665, CI 2.157–883.974). Thus, the chance to use cryopreservation of patients rating their fertility risk as high was more than 43 times greater than of those with low risk estimation in the intervention group.

Table 3 Utilization of cryopreservation—results of univariate analysis

	Control group			Intervention group			Total		
	Freq.	Percent	<i>p</i> value	Freq.	Percent	<i>p</i> value	Freq.	Percent	<i>p</i> value
Gender									
Female	9	17.0		6	14.0	<0.001	15	15.6	0.359
Male	28	46.7		31	53.4		59	50.0	<0.001
Age group									
13–15 years	10	20.0	0.031	12	30.0	n.s.	22	24.4	0.024
16–17 years	21	41.2		20	40.0		41	40.6	0.187
Country of attending clinic									
18 years and older	6	50.0		5	45.5		11	47.8	
Austria	3	30.0	n.s.	3	42.9	n.s.	6	35.3	n.s.
Czech Republic	17	35.4		12	28.6		29	32.2	
Germany	15	35.7		17	42.5		32	39.0	
Poland	2	15.4		5	41.7%		7	28.0	
Diagnose (main groups)									
Leukaemia	18	29.0	n.s.	21	32.3%	n.s.	39	30.7	n.s.
Brain tumours	1	20.0		2	40.0		3	70.0	
Solid tumours	17	37.8		14	45.2		31	40.8	
Risk for infertility									
High	11	42.3	n.s.	5	83.3	0.030	16	50.0	0.046
Medium	17	36.2		23	36.5		40	36.4	
Low	8	23.5		7	25.9		15	24.6	
Information on prophylactic measures									
Yes	36	43.9	<0.001	34	39.5	0.068	70	41.7	
No/do not know	1	3.3		2	14.3		3	6.8	<0.001
Risk information before treatment, including fertility impairment									
Yes	35	39.3	0.007	33	41.8	0.020	68	40.5	<0.001
No/do not know	2	9.1		2	11.8		4	10.3	0.248

Effect size (Phi, Cramer-V): > 0.10 = small; > 0.30 = medium; > 0.50 = large

n.s. (not significant); Effect size (Phi, Cramer-V): > 0.10 = small; > 0.30 = medium; > 0.50 = large

Table 4 Results of binary logistic regression of predictors for utilization of cryopreservation

	Control group ¹			Intervention group ²			Total ³		
	<i>p</i> value	OR	95% CI	<i>p</i> value	OR	95% CI	<i>p</i> value	OR	95% CI
Gender of patient (female)	<i>0.002</i>	<i>0.100</i>	<i>0.023–0.427</i>	<i><0.001</i>	<i>0.093</i>	<i>0.026–0.330</i>	<i>0.000</i>	<i>0.141</i>	<i>0.061–0.325</i>
Age of patient (in years)	<i>0.019</i>	<i>1.559</i>	<i>1.077–2.258</i>	0.892	1.027	0.696–1.516	<i>0.034</i>	<i>1.302</i>	<i>1.021–1.660</i>
Diagnosis (brain tumours)	0.865	0.765	0.035–16.917	0.694	1.688	0.124–22.936	0.888	0.875	0.138–5.546
Diagnosis (solid tumours)	0.610	0.733	0.223–2.415	0.970	1.024	0.305–3.432	0.951	0.976	0.448–2.124
Country of attending clinic (cz)	0.095	0.337	0.094–1.210	0.473	0.635	0.184–2.193	0.052	0.445	0.196–1.008
Country of attending clinic (pl)	0.094	0.156	0.018–1.369	0.798	1.267	0.207–7.771	0.228	0.461	0.131–1.623
Country of attending clinic (at)	0.140	0.237	0.035–1.602	0.682	1.550	0.190–12.642	0.332	0.513	0.134–1.974
Estimated risk for fertility (medium)	0.188	2.400	0.652–8.826	0.162	2.503	0.691–9.071	0.061	2.302	0.963–5.504
Estimated risk for fertility (high)	0.807	1.196	0.284–5.032	<i>0.014</i>	<i>43.665</i>	<i>2.157–883.974</i>	0.134	2.413	0.763–7.637
Information on prophylactic measures (yes)	<i>0.013</i>	<i>33.663</i>	<i>2.100–539.574</i>	0.101	10.712	0.629–182.396	<i>0.005</i>	<i>10.687</i>	<i>2.056–55.548</i>
Risk information before treatment - including fertility impairment (yes)	0.707	0.599	0.041–8.710	0.147	4.608	0.585–36.329	0.374	1.850	0.477–7.184
Treatment (Intervention group)	–	–	–	–	–	–	0.680	0.857	0.412–1.784

Gender of patient: male; diagnosis: systemic haematological malignancies (leukaemia and lymphoma); country of attending clinic: Germany; Estimated risk for fertility: low; information on prophylactic measures: no/ don't know; risk information before treatment: no/ don't know; treatment: without intervention (control group)

¹ Control group: *n* = 105/113 (92.9%);

² Intervention group: *n* = 91/101 (90.1%);

³ Total: *n* = 196/214 (91.6%);

italic: significant results

Availability of fertility protection

All data providers gave information on availability of fertility protection in their countries: Cryopreservation of oocytes was only available in Germany, and ovarian tissue cryopreservation only in Austria and Germany. Ovariopexy was only conducted in the Czech Republic and Germany. Sperm banking was available in all countries; testicular tissue cryopreservation was only available in Germany.

Out of 36 female patients who stated that they were planning to use fertility protection, 25 (69.4%) did not in the end. For 16/25 (64.0%) patients, ovarian tissue cryopreservation, and for 19/25 (76.0%), oocyte cryopreservation, was not available in their country. Overall, 6/25 (24.0%) female patients could not receive an ovariopexy, as this procedure was not available in their country. Out of 63 male patients who stated that they were planning to

use fertility protection, 20 (31.7%) did not. For 14/20 (70.0%) patients, testicular tissue cryopreservation was not available in their country (Table 5).

Discussion

Patient Education is a first study to systematically collect data on utilization of fertility protection in adolescent cancer patients in four European countries. Participation rate was high for both control and intervention group, showing the significance of the topic to families affected. Additional information material embedded in patient education did not increase the overall rate of cryopreservation but multivariate sub-group analysis revealed different sets of predictors for the use of cryopreservation in both study groups: While in the control group, the use of

Table 5 Number of patients with unavailability of fertility protection according to country of treatment

	Czech Republic		Poland		Austria		Germany	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Cryopreservation of ovarian tissue	13	52.0	3	12.0	–	–	–	–
Cryopreservation of egg cells	13	52.0	3	12.0	3	12.0	–	–
Cryopreservation of testicular tissue	12	60.0	1	5.0	1	5.0	–	–
Cryopreservation of sperm cells	–	–	–	–	–	–	–	–
Ovariopexy	–	–	3	12.0	3	12.0	–	–

cryopreservation was associated with gender, age and having received information on fertility-preserving measures, cryopreservation in the intervention group was related to gender and the estimated risk for fertility. Compared to patient education as usual, the additional use of flyers and gender-specific brochures seems to bring those at risk into attention more and also increase the willingness to use cryopreservation even among younger patients.

Providers' perception of the parents' and patients' interests in fertility preservation often does not align with their actual attitudes and concerns. Especially patients of younger age and female patients are prone to recall having received fertility education to a lower rate than older or male patients [4], suggesting that providers may distinguish before even discussing potential options with patients. Even though fertility protection in female patients might be more complex, well-established options exist and there has been progress for prepubertal children [6]. Unfortunately, these misperceptions as well as lack of time and knowledge on the side of the educating physician may result in superficial discussions of future fertility [24, 25]. Knowing that time can be short in daily clinical routine, we developed detailed gender-specific brochures on fertility impairment following cancer in adolescence and fertility-preserving options as well as an additional informative flyer. Within the brochure, a table classifying therapy optimization trial protocols and their sub-treatment groups into low, elevated or high risk for fertility impairment gives the physicians a quick overview to estimate the patient's individual fertility risk. Prior to cancer treatment, the physician will visualize the estimated risk to the adolescents and their parents by marking the low (green), elevated (yellow) or high (red) risk on the fertility flyer with a cross. Additionally, the families are asked to state whether or not they have further questions in regard to fertility and if they wish to proceed with fertility protection measures, supporting a shared and informed decision making.

Insurance coverage of fertility protection is unequal among participating study centres with varying options for additional private funding support [7, 8]. We collected information on which fertility protection was available in the participating countries in our study. The biggest proportion of patients, who did not receive fertility protection even they would have liked to, were those treated in the Czech Republic: Almost half the patients could not be offered procedures due to lack of availability. In contrast, all patients who desired could undergo fertility protection in Germany. However, also in Germany, the costs for these interventions were not funded for by health insurance: However, only recently, in March 2019, a law was passed now making fertility protection for cancer patients part of German health insurance coverage.

To avoid selection bias, inclusion and exclusion criteria were applied to all newly diagnosed adolescent cancer

patients. Non-participants were comparable to participants regarding gender, age and cancer diagnosis. Patient education as usual was conducted according to the therapy optimization trial protocols. However, form and extend of content of presentation of patient information could differ from centre to centre and among providers. We provided information material to the centres (short manual and instruction slides) to support further standardizing the usual patient education. Physicians, who treated and educated the study participants may have discussed fertility issues particularly well, having been aware of the ongoing study. Therefore, the results for the control group and intervention group participants may not differ as much as the onset of the study might have been a first intervention already. The prevalence of utilization of cryopreservation could therefore be higher in the participating centres than usual. In addition, participating centres had different fertility preservation measures available. For this reason, the country of the attending clinic was included in the multivariate analysis as a potential confounder as particularly patients' age and gender appeared to be influencing factors for the utilization of cryopreservation. Due to a small case number, some of the results of logistic regression showed broad confidence intervals, which suggests uncertain estimates.

Conclusion

Although no significant difference in the utilization of cryopreservation between the control and intervention groups was detected regarding treatment, sub-group analysis showed differences between the groups regarding determinants of cryopreservation utilization. The additional use of flyers and gender-specific brochures increased the willingness to cryopreserve also among younger patients. At the same time, the individual fertility risk seemed to be brought into attention more. Our results emphasize the importance of patient information for increasing the likelihood to use fertility protection where adequate. Country-specific differences in availability, affordability and feasibility of fertility protection indicate that in addition to appropriate patient information, further aspects affect utilization of fertility protection. Patient information should not only inform on available measures, but also on the respective social conditions which could impede utilization.

Authors' contributions MB: study concept and design, data acquisition, data interpretation, manuscript preparation, editing, revision and proof. RS: study concept and design, data acquisition, quality control of data and algorithms; data analysis and interpretation; statistical analysis, manuscript editing, revision and proof. JB: study concept and design, manuscript editing. UD: data acquisition, manuscript editing. HC: data acquisition, manuscript editing. MJFG: manuscript editing. TK: data acquisition, manuscript editing. EK: study concept and design, data acquisition, quality control of data and algorithms, manuscript editing. JK: data acquisition, manuscript editing. MK: data acquisition, manuscript editing. HL: data acquisition, manuscript editing. TL: data acquisition, manuscript editing. MSZ: data acquisition, manuscript editing. JS: data acquisition,

manuscript editing. GS: data acquisition, manuscript editing. AB: study concept and design, data acquisition, data interpretation, manuscript editing.

Funding information This project received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration under grant agreement no 602030 (PanCareLIFE). The study was also supported by Berliner Krebsgesellschaft e.V. (EKPS201607) and KINDERHILFE - Hilfe für krebs- und schwerkranke Kinder e.V. Dr. Balcerek is being supported by the Clinician Scientist Programme of Charité–Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health (BIH). Special thanks go to our young patients and their parents for participating in this study. We also thank the participating clinics in this study for the good cooperation.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval The coordinating study centre Charité–Universitätsmedizin Berlin received approval from their local ethics committee on 04/04/2014 (EA2/155/11). All data providers received approval for the study from their respective ethics committees.

Informed consent Informed consent was obtained from all participants included in the study.

References

- Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN et al (2011) Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol* 29:274–285
- Zembrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK (2004) Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology*. 13:689–699
- Klosky JL, Anderson LE, Russell KM, Huang L, Zhang H, Schover LR et al (2017) Provider influences on sperm banking outcomes among adolescent males newly diagnosed with cancer. *J Adolesc Health* 60:277–283
- Korte E, Schilling R, Balcerek M, Campbell H, Dirksen U, Herrmann G, Kepak T, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Panasiuk A, Stefanowicz J, Strauß G, Ranft A, Byrne J, Goldbeck L, Borgmann-Staudt A (2019) Fertility education for adolescent cancer patients: gaps in current clinical practice in Europe [under review 30.08.2019].
- Dittrich R, Kliesch S, Schuring A, Balcerek M, Baston-Bust DM, Beck R et al (2018) Fertility Preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) - Recommendations and Statements for Girls and Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78:567–584
- Sanger N, Jarisch A, Ochsendorf F, Klingebiel T, Liebenthron J, Kliesch S et al (2018) Fertility preservation in prepubertal und pubertal children and adolescents. *Klin Padiatr*. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100396>
- Rashedi AS, de Roo SF, Ataman LM, Edmonds ME, Silva AA, Scarella A et al (2018) Survey of fertility preservation options available to patients with cancer around the globe. *JGO* 4:1–16. <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.008144>
- Europe EWGoOCi, Shenfield F, de Mouzon J, Scaravelli G, Kupka M, Ferraretti AP et al (2017) Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. *HROpen* 2017:hox003
- Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E et al (2017) 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 Consortium. *Lancet Oncol* 18:e75–e90
- Romao RL, Lorenzo AJ (2017) Fertility preservation options for children and adolescents with cancer. *Can Urol Assoc J* 11:S97–S102
- Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, Busnelli A, Vegetti W, Somigliana E (2016) Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod BioMed Online* 33:29–38
- Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drouineaud V, Szerman E, Koscinski I et al (2015) Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril* 103:478–86 e1
- Klosky JL, Lehmann V, Flynn JS, Su Y, Zhang H, Russell KM et al (2018) Patient factors associated with sperm cryopreservation among at-risk adolescents newly diagnosed with cancer. *Cancer*. 124:3567–3575
- Fathi R, Rezaazadeh Valojerdi M, Ebrahimi B, Eivazkhani F, Akbarpour M, Tahaei LS et al (2017) Fertility preservation in cancer patients: in vivo and in vitro options. *Cell J* 19:173–183
- Lobo RA (2005) Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 353:64–73
- Donnez J, Dolmans MM (2017) Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 377(17):1657–1665
- Kamiyama R, Funata N (1976) A study of leukemic cell infiltration in the testis and ovary. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 23:203–210
- Reid H, Marsden HB (1980) Gonadal infiltration in children with leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol* 33:722–729
- Somjee S, Kurkure PA, Chinoy RF, Deshpande RK, Advani SH (1999) Metastatic ovarian neuroblastoma: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 16:459–462
- Byrne J, Grabow D, Campbell H, O'Brien K, Bielack S, Am Zehnhoff-Dinnesen A et al (2018) PanCareLIFE: the scientific basis for a European project to improve long-term care regarding fertility, ototoxicity and health-related quality of life after cancer occurring among children and adolescents. *Eur J Cancer* 103:227–237
- Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG (2009) Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 41:1149–1160
- OECD. Classifying educational programmes manual for ISCED-97 implementation in OECD countries 1999 Edition. <http://www.oecd.org/dataoecd/41/42/1841854.pdf> 999.
- Vesali S, Navid B, Mohammadi M, Karimi E, Omani-Samani R (2019) Little information about fertility preservation is provided for cancer patients: a survey of oncologists' knowledge, attitude and current practice. *Eur J Cancer Care (Engl)* 28:e12947
- Quinn GP, Vadapampil ST, Gwede CK, Miree C, King LM, Clayton HB et al (2007) Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views. *J Cancer Surviv* 1:146–155

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Affiliations

Magdalena Balcerek^{1,2} · Ralph Schilling¹ · Julianne Byrne³ · Uta Dirksen^{4,5} · Holger Cario⁶ ·
 Marta Julia Fernandez-Gonzalez¹ · Tomas Kepak⁷ · Elisabeth Korte¹ · Jarmila Kruseova⁸ · Marina Kunstreich⁹ ·
 Herwig Lackner¹⁰ · Thorsten Langer¹¹ · Malgorzata Sawicka-Zukowska¹² · Joanna Stefanowicz¹³ · Gabriele Strauß¹⁴ ·
 Anja Borgmann-Staudt¹  · PanCareLIFE

¹ Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany

² Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany

³ Boyne Research Institute, Drogheda, Ireland

⁴ West German Cancer Centre, University Hospital Essen Paediatrics III, Essen, Germany

⁵ German Cancer Research Centre (DKTK), Heidelberg, Germany

⁶ Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Centre, Ulm, Germany

⁷ University Hospital, Brno, Czech Republic

⁸ Motol Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

⁹ Department of Paediatric Oncology, Haematology and Immunology, Medical Faculty, Heinrich-Heine, University of, Düsseldorf, Germany

¹⁰ Medical University of Graz, Graz, Austria

¹¹ Lübeck Universitätsklinik, Lübeck, Germany

¹² Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Poland

¹³ Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdanski Uniwersytet, Gdansk, Poland

¹⁴ Helios Kliniken Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany

4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5 Publikationsliste

Veröffentlichungen mit Peer-Review-Verfahren

Korte E, Schilling R, Balcerek M, Campbell H, Dirksen U, Herrmann G, Kepakova K, Kepak T, Klco-Brosius S, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Panasiuk A, Stefanowicz J, Strauß G, Ranft A, Byrne J, Goldbeck L, Borgmann-Staudt A. Fertility education for adolescent cancer patients: Gaps in current clinical practice in Europe. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(5):e13279.

Schuster T, Borgmann-Staudt A, König CJ, Sommerhäuser G, **Korte E**, Hölling H, Schilling R, Balcerek M. Impfungen und Vorsorgeuntersuchungen – Präventionsverhalten bei Nachkommen ehemaliger kinderonkologischer Patienten in Deutschland. *Klin Padiatr*. 2020;232(3):143-50.

Korte E, Schilling R, Balcerek M, Byrne J, Dirksen U, Herrmann G, Kepak T, Klco-Brosius S, Kruseova J, Kunstreich M, Langer T, Panasiuk A, Stefanowicz J, Strauß G, Wiegele K, Borgmann-Staudt A. Fertility-Related Wishes and Concerns of Adolescent Cancer Patients and Their Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020;9(1):55-62.

Balcerek M, Schilling R, Byrne J, Dirksen U, Cario H, Fernandez-Gonzalez MJ, Kepak T, **Korte E**, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Sawicka-Zukowska M, Stefanowicz J, Strauß G, Borgmann-Staudt A. Determinants of utilization of cryopreservation of germ cells in adolescent cancer patients in four European countries. *Eur J Pediatr*. 2020;179(1):51-60.

Borgmann-Staudt A, Kunstreich M, Schilling R, Balcerek M, Dirksen U, Cario H, Kepakova K, Klco-Brosius S, **Korte E**, Kruseova J, Lackner H, Langer T, Roslan KM, Stefanowicz J, Strauß G, Byrne J. Fertility knowledge and associated empowerment following an educational intervention for adolescent cancer patients. *Psychooncology*. 2019;28(11):2218-25.

Schuster T, **Korte E**, Schilling R, Hölling H, Balcerek M, Borgmann-Staudt A. Ambulant health care utilisation among children of childhood cancer survivors in Germany. *Support Care Cancer*. 2019;28(2):787-95.

Sabater S, Pastor-Juan MR, Berenguer R, Lozano-Setien E, Andres I, Tercero-Azarin MI, Sevillano M, Jimenez-Jimenez E, Roviroso A, **Korte E**, Arenas M. An MRI comparative image evaluation under diagnostic and radiotherapy planning set-ups

using a carbon fibre tabletop for pelvic radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2019;23(4):296-303.

Balcerek M, Schuster T, **Korte E**, Seidel J, Schilling R, Hölling H, Borgmann-Staudt A. Health-Related Behaviour Among Children of Childhood Cancer Survivors in Germany. *Klin Padiatr.* 2017;229(3):118-25.

Veröffentlichungen ohne Peer-Review-Verfahren

Korte E, Balcerek M, Borgmann-Staudt A. Fertilitätsbeeinträchtigung und Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bei Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. *pädiatrische praxis.* 2016;87(1):61–68.

Konferenzbeiträge

Vortrag am 03.10.2017 beim 20th PanCare meeting (Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer) in Lübeck. **Korte E**/Balcerek M, Schilling R, Dirksen U, Herrmann G, Kepak T, Kruseova J, Kunstreich M, Lackner H, Langer T, Panasiuk A, Stefanowicz J, Strauß G, Byrne J, Goldbeck L, Borgmann-Staudt A. Patient education as usual on fertility in adolescent cancer patients in Europe: Education on and utilisation of reproductive measures.

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei allen bedanken, die mich im Entstehungsprozess meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meiner Doktormutter, Professor Dr. med. Anja Borgmann-Staudt, für die Überlassung des Dissertationsthemas, die wissenschaftliche Betreuung in ihrer Arbeitsgruppe und das entgegengebrachte Vertrauen in meine Arbeit. Insbesondere gilt mein Dank für die herzliche Unterstützung, die stets geöffnete Tür und ihr fortwährender Einsatz für die Anliegen von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen. Ein besonderer Dank geht an Ralph Schilling für die hervorragende Betreuung bei den statistischen Analysen sowie für viele fruchtbare Gespräche und Anregungen. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. med. Magdalena Balcerek für ihre stete Hilfsbereitschaft und konstruktive Kritik. Auch bedanke ich mich bei den weiteren Mitarbeiter*innen der Arbeitsgruppe für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Für die finanzielle Unterstützung mittels eines Promotionsstipendiums möchte ich mich bei der Berliner Krebsgesellschaft e.V. bedanken.

Nicht vergessen möchte ich auch einen Dank an die jugendlichen Patient*innen und ihre Eltern, die sich trotz der Herausforderungen einer onkologischen Erkrankung die Zeit genommen haben, an unserer Studie teilzunehmen. Ebenfalls bedanke ich mich bei unseren Kooperationspartner*innen in den teilnehmenden Studienzentren. Nur durch die Zusammenarbeit war es möglich, eine ausreichend große Fallzahl für unsere Studie zu erheben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, sowie bei meinem Freundeskreis und meinem Partner, die mich durch die intensive Zeit von Studium, Promotion und Berufseinstieg begleitet haben. Ohne ihre Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen, dies alles zu meistern.