



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand August 2010

- 2 Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 2.4 Sonstige Texte (keine Leitlinien)
- 2.4.4 Fertilitätsprotektion bei onkologischen Patientinnen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSg), Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Fertilitätsprotektion bei onkologischen Patientinnen

Stellungnahme

Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung
- 2. Allgemeine Empfehlungen
- 3. Empfehlungen zu fertilitätsprotektiven Techniken
 - 3.1 Transposition der Ovarien
 - 3.2 Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten
 - 3.3 Kryokonservierung von Ovargewebe
 - 3.4 GnRH-Agonisten
- 4. 4. Empfehlungen zu relevanten Erkrankungen
 - 4.1 Mammakarzinom
 - 4.2 Hodgkin-Lymphom
 - 4.3 Borderline-Tumoren des Ovars
- 5. Literatur

1. Einleitung

Die steigenden Überlebensraten bei onkologischen Erkrankungen und die Fortschritte der Reproduktionsmedizin haben zur Entwicklung verschiedener fertilitätsprotektiver Techniken geführt. Empfehlungen zur Anwendung dieser Techniken können jedoch nicht pauschal formuliert werden, sondern bedürfen immer einer individuellen Einschätzung seitens der Onkologen hinsichtlich der Prognose der Erkrankung, der Art und Dringlichkeit der Chemotherapie, seitens der Reproduktionsmediziner hinsichtlich der Durchführbarkeit und Effizienz der fertilitätsprotektiven Techniken und seitens der Patientinnen und ihren Partnern hinsichtlich der individuellen Bedürfnisse. Da die Maßnahmen bis auf die Transposition der Ovarien in der Regel nicht von der Krankenkasse übernommen werden, ist auch eine Entscheidung im Hinblick auf die damit verbundenen finanziellen Belastungen erforderlich.

Im Folgenden werden zunächst die wesentlichen fertilitätsprotektiven Techniken beschrieben und im Anschluss deren Anwendung bei Mammakarzinomen, Hodgkin-Lymphomen und Borderline-Tumoren der Ovarien dargestellt.

2. Allgemeine Empfehlungen

- Eine Beratung hinsichtlich fertilitätsprotektiver Maßnahmen sollte bei allen Frauen zwischen ca. 14 und ca. 40 Jahren, die eine zytotoxische Therapie mit einer relevanten Wahrscheinlichkeit einer Ovarialfunktionsstörung erhalten, von in der Reproduktionsmedizin geschulten Ärzten in Abstimmung mit den behandelnden Onkologen erfolgen.
- In die Beratung müssen alle anwendbaren Methoden einfließen.
- Alle Beratungen und Behandlungen einschließlich auftretender Komplikationen sollten dokumentiert werden.
- Die Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen darf nicht die Effektivität der onkologischen Therapie reduzieren und darf zu keiner relevanten Gefährdung der Patientin führen.

3. Empfehlungen zu fertilitätsprotektiven Techniken

3.1 Transposition der Ovarien

Indikation

Radiatio des Beckens, welche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einem prä-maturen Ovarialversagen führen wird.

Eine Radiatio mit 2 Gray führt zu einem Verlust von ca. 50% der Primordialfollikel (31). Bei einer Radiatio mit 15 Gray tritt bei Frauen ≥ 20 Jahren mit einer fast 100%igen Sicherheit ein prämaures Ovarialversagen ein (33).

Beschreibung

Zur Erlangung einer größtmöglichen Distanz zum Hauptbestrahlungsfeld wird in der Regel das mobilisierte Ovar nach kraniallateral geschwenkt, fixiert und mit Clips markiert. Da es trotz Transposition zu einem Verlust der Ovarfunktion kommen kann, wird zusätzlich die Kryokonservierung von Ovargewebe empfohlen.

Erfolgschance

Gemäß publizierter Literatur beträgt die Rate an Patientinnen mit regulär ovulatorischen Zyklen bei dieser Technik und bei Patientinnen unter 40 Jahren nach einer Radiatio bis zu 85% (9).

Risiken

Abgesehen von einer 15%igen Versager-Quote (Patientinnen mit POF [premature ovarian failure] nach Radiatio trotz Transposition) wurden in der Literatur postoperativ unspezifische Unterbauchbeschwerden berichtet, welche in den meisten Fällen ovariellen Zysten bzw. peritonealen Adhäsionen zugeschrieben wurden. Eine Schmerzsymptomatik machte bei insgesamt 9 von 51 der Patientinnen eine operative Revision zur Linderung der Beschwerden notwendig (2).

3.2 Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten

Indikation und Voraussetzungen

- Postmenarchale Frauen bis maximal 40 Jahre, die eine zytotoxische oder anderweitige Therapie erhalten, welche mit einer relevanten Wahrscheinlichkeit zu einem prämaturnen Ovarversagen oder zu einem Verlust der Ovarien führen kann.
- Zeitfenster bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie mindestens 2 Wochen.

Beschreibung – Ovarielle Stimulation

- Bei Stimulationsbeginn während der Menstruation: Durchführung eines klassischen Antagonistenprotokolls oder eines klassischen Short-Protokolls,
- bei Stimulationsbeginn in allen anderen Zyklusphasen: Antagonisten sofort und zeitgleich rekombinantes Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) (29),
- Ovulationsinduktion bei drohendem OHSS mit 0,2 mg Triptorelin (11),
- Bei östrogenabhängigen Tumoren kann die Stimulation mit täglich 5 mg Letrozol kombiniert werden (26), welches zeitgleich mit dem Gonadotropin appliziert wird.

Zur Erhöhung der Effektivität der fertilitätsprotektiven Maßnahmen besteht die Möglichkeit, zuerst laparoskopisch Ovargewebe zu entnehmen und ca. 2 Tage später die ovarielle Stimulation zu starten (21). Bei einer Kombination mit GnRH-Agonisten können diese zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion appliziert werden. Die zytotoxische Therapie kann 1–2 Tage nach der Follikelaspilation gestartet werden. Ein Beginn der Chemotherapie vor einer Rückbildung der Ovarien führte im Tierversuch nicht zu einer stärkeren Schädigung der Ovarien (22).

Beschreibung – Kryokonservierung fertilisierter und unfertilisierter Oozyten

Zur Reduzierung des Risikos eines Fertilisationsversagens sollte bis auf begründete Ausnahmen – unabhängig vom Spermogramm – eine ICSI durchgeführt werden.

Für eine Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten werden diese durch ein langsames Einfrierverfahren („slow freezing“) oder Vitrifikation konserviert. Nach derzeitiger Datenlage scheint die Vitrifikation effektiver zu sein (6, 12). Eine Kryokonservierung unfertilisierter Oozyten per Vitrifikation sollte nur durchgeführt werden, wenn durch interne Kontrollen nachgewiesen wurde, dass die Technik beherrscht wird.

Erfolgschance

Nach dem Register von FertiPROTEKT wurden 2007 und 2008 bei 132 Stimulationszyklen im Durchschnitt 10 Oozyten gewonnen (19). Daten zur Überlebens-

und Implantationsrate von fertilisierten und unfertilisierten Oozyten, die vor einer zytotoxischen Therapie konserviert wurden, liegen noch nicht vor.

Das Deutsche IVF-Register (DIR) wies 2007 nach einer Kryokonservierung von Vorkernstadien eine klinische Schwangerschaftsrate pro Embryo von 10,1% aus (15). Nach einer Kryokonservierung von unbefruchteten Oozyten hat jede aufgetaute, überlebende Eizelle ein Implantationspotenzial von 6–8% sowohl für die Vitrifikation als auch für die neuen und adaptierten langsamen Einfrierprotokolle (12). Ergänzend zur Kryokonservierung von Eizellen kann im Einzelfall eine zusätzliche Kryokonservierung von Ovarialgewebe die Effektivität der fertilitäts-erhaltenden Therapie erhöhen (21).

Risiken

Relevante Risiken sind das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) oder die Gewinnung immaturer Oozyten mit einem geringen Fertilisationspotenzial. Nach dem Komplikationsregister von FertiPROTEKT (19) trat bei 132 Patientinnen nur in einem Fall ein OHSS auf, welches zu einer Verschiebung der Chemotherapie führte.

3.3 Kryokonservierung von Ovargewebe

Indikation und Voraussetzung

- Mädchen und Frauen bis ca. 35 Jahre, die eine zytotoxische Therapie oder anderweitige Therapie erhalten, welche mit einer relevanten Wahrscheinlichkeit zu einem prämaturen Ovarversagen führen kann,
- bei einer onkologischen Erkrankung Ausschluss einer ovariellen Metastasierung mittels Bildgebung,
- Ausschluss einer solchen onkologischen Erkrankung, die mit einem hohen Risiko einer ovariellen Metastasierung assoziiert ist (hämatologische Neoplasie, metastasiertes Mammakarzinom, Ovarialkarzinom etc.),
- Zeitfenster bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie mindestens 3 Tage,
- risikoarme Intubation und Operation der Patientin möglich (Cave: mediastinale Tumoren bei Hodgkin-Lymphomen).

Entnahme von Ovargewebe

Die Gewinnung des Ovarialgewebes erfolgt – wenn möglich – laparoskopisch. Die Menge des zu entnehmenden Gewebes richtet sich nach der zu erwartenden Wahrscheinlichkeit des Verlustes aller Eizellen. Eine histologische Untersuchung einer Referenzprobe (Ausschluss von Tumorzellen, Nachweis von Follikeln), z. B. im Rahmen der Operation, ist erforderlich.

Transport vom Gewinnungsort zum Kryolabor

Der kurzzeitige Transport (< 1 h) des entnommenen Gewebes erfolgt in Transportmedium auf Eis. Der Transport von der Entnahmeeinrichtung zur Gewebebank ist auch über einen längeren Zeitraum (< 20 h) möglich (3, 25).

Retransplantation

Wenn möglich, sollte die Transplantation orthotop erfolgen, da diese die größten Erfolgschancen hat (17). Die Transplantation sollte frühestens zwei Jahre nach Behandlungsabschluss in Abstimmung mit den behandelnden Onkologen erfolgen, wenn sich das Rezidivrisiko deutlich vermindert hat.

Erfolgschancen

Bisher wurden zehn Schwangerschaften publiziert. Vier Schwangerschaften führten zu einem Abort und sechs Schwangerschaften zu einer Geburt. Das Gewebe dieser Patientinnen war maximal sechs Jahre gelagert worden. Zwei der Patientinnen wurden per Laparotomie transplantiert. Die anderen Patientinnen erhielten eine Transplantation per Laparoskopie. Fünf Schwangerschaften traten spontan ein und fünf erforderten eine IVF.

Nach heterotoper und orthotoper Transplantation wurden insgesamt 13 Embryonen transferiert. Fünf Schwangerschaften traten ein, drei davon führten zu einer Geburt.

Das maximale Alter der Patientinnen, deren Transplantation zu einer Geburt führte, betrug zum Zeitpunkt der Kryokonservierung des Ovargewebes 28 Jahre. Entsprechend wird als Altersgrenze bei der Kryokonservierung von Ovargewebe ein Alter von ca. 35 Jahren empfohlen (30).

Risiken

Risiken sind Komplikationen bei der Operation und das Risiko einer unsachgemäßen Kryokonservierungs- und Auftautechnik, die zu einem unzureichenden Wachstum des Gewebes nach einer Transplantation führen können. Ein weiteres Risiko ist die Retransplantation von Tumorgewebe, welches bei einem Mammakarzinom und Hodgkin-Lymphom bisher nicht beobachtet wurde (30).

Bei einer hämatologischen Neoplasie oder einem hohen Risiko einer ovariellen Metastasierung ist das Risiko einer Remetastasierung bei einer Retransplantation unkalkulierbar (24) und sollte deswegen derzeit nicht durchgeführt werden.

3.4 GnRH-Agonisten

Indikation

Postmenarchale Frauen bis ca. 40 Jahre, die eine Chemotherapie erhalten, welche mit einer relevanten Wahrscheinlichkeit zu einem prämaturnen Ovarversagen führen kann.

Da GnRH-Agonisten und -Antagonisten laut internationaler Literatur zwar eine Wirkung zu haben scheinen, der endgültiger Beweis einer Wirksamkeit aber noch nicht erbracht wurde, ist die Gabe dieser Medikamente zwar individuell zu erwä-

gen, aber nicht generell zu empfehlen. Daher sollen zusätzlich zu medikamentösen Maßnahmen auch andere Techniken in Kombination erwogen werden.

Beschreibung – GnRH-Agonisten (GnRHa)

GnRHa bewirken nach einer initialen Freisetzung der Gonadotropine („Flare-up-Effekt“) eine Downregulation des GnRH-Rezeptors, gefolgt von einem Hypogonadismus. Mögliche weitere protektive Mechanismen für die Gonaden werden diskutiert (10).

Der „Flare-up-Effekt“ der GnRHa dauert ca. eine Woche, so dass GnRHa mindestens eine Woche vor Beginn der Chemotherapie appliziert werden sollten. Ob eine spätere Anwendung (kurz vor oder nach Beginn der Chemotherapie) hilfreich ist, lässt sich derzeit nicht entscheiden. Die Wirkung der GnRHa sollte mindestens noch 1–2 Wochen nach der Gabe des letzten Chemotherapiezyklus anhalten.

Erfolgchancen

Bei zwölf Studien zwischen 1966–2/2008 (nur zwei davon randomisiert) zeigte sich bei 234 Patientinnen nach Chemotherapie in 59% der Fälle ein prämaures Ovarialversagen vs. 9% nach Kombination der Chemotherapie mit einem GnRHa (n = 345) (7). Eine Zusammenfassung von neun Studien (1980–2008) bestätigte diese Aussage mit einer POF-Rate von 55,5% vs. 11,1% (n = 189 vs. n = 225) (10).

Eine erste publizierte prospektiv randomisierte Untersuchungen zur Anwendung beim Menschen wurde kürzlich publiziert (5). 80 Mammakarzinom-Patientinnen erhielten entweder GnRHa oder keine GnRHa. Nach 8 Monaten menstruierten in der GnRHa-Gruppe 89,6% der Patientinnen, in der Kontrollgruppe 33,3%.

Risiken

Eine Nebenwirkung der GnRHa können klimakterische Beschwerden sein. Diese Beschwerden sind zeitverzögert, aber auch unter einer alleinigen Chemotherapie möglich. Eine Behandlung mit GnRHa über 6 Monate führt zu einer Reduktion der Knochenmasse (27). Theoretisch besteht das Risiko einer Minderung des onkologischen Therapieeffektes durch GnRHa-Anwendung bei Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen. Eindeutige Beweise für oder gegen diese Hypothese gibt es jedoch nicht. Da die Datenlage unklar ist, sollten GnRHa bei Östrogenrezeptor-positiven Erkrankungen nicht oder nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Kalkulation eingesetzt werden. Eine ausführlichere Darstellung der Problematik findet sich in der AGO-Leitlinie „Mammakarzinom“ (1).

4. Empfehlungen zu relevanten Erkrankungen

4.1 Mammakarzinom

Risiko einer Therapie-induzierten Amenorrhoe

Das Risiko für eine Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe ist aufgrund der begrenzten Datenlage nur bedingt abschätzbar. Tabelle 1 subsumiert die vorliegenden Studien und ermöglicht eine grobe, altersabhängige Einschätzung des Risikos. Für Taxane, monoklonale Antikörper, Avastin, Lapatinib, Herceptin und Gemzar ist die Datenlage für eine Risikokalkulation unzureichend.

Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

Die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion sind in Tabelle 2 dargestellt.

In der adjuvanten Situation, d. h. nach Entfernung des Tumors, ist das Zeitfenster von der Diagnosestellung bis zum Beginn der Chemotherapie in der Regel ≥ 2 Wochen, so dass theoretisch alle verfügbaren fertilitätsprotektiven Maßnahmen angeboten werden können. Bei der neoadjuvanten Therapie ist das verfügbare Zeitfenster kleiner, so dass meistens eine hormonelle Stimulation mit einer Konservierung von Oozyten/Pronukleusstadien nicht möglich ist.

Bei einem Rezeptor-positiven Mammakarzinom ist die Datenlage hinsichtlich des Risikos einer hormonellen Stimulation unzureichend. Theoretisch besteht das Risiko einer Tumorprogression unter erhöhten Estradiolspiegeln. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass die Patientinnen auch ohne Durchführung einer fertilitätsprotektiven Maßnahme ihren Menstruationszyklus bis zur Chemotherapie behalten und somit weiterhin eine endogene Estradiolsynthese aufweisen. Weiterhin zeigte eine Studie bei 91 Patientinnen, die nach einem Mammakarzinom schwanger wurden, kein erhöhtes Rezidivrisiko (28).

Da das Rezidivrisiko letztlich noch ungeklärt ist, muss bei einem Rezeptor-positiven Mammakarzinom eine ovarielle Stimulation nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse mit den behandelnden Onkologen ausführlich mit der Patientin diskutiert werden.

Alternativ kann die Stimulationsbehandlung mit Aromatasehemmern kombiniert werden (26). Unter dieser Behandlung steigen die Estradiolwerte signifikant geringer an. Ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv eines Mammakarzinoms konnte bei 79 Patientinnen unter dieser Therapie bisher nicht festgestellt werden (4). Bestehen keine Einwände gegen eine ovarielle Stimulation, so kann diese auch mit der Kryokonservierung von Ovargewebe kombiniert werden (21).

Eine Behandlung mit GnRH-Agonisten dürfte risikolos bei einem Rezeptor-negativen Mammakarzinom möglich sein. Liegt ein Rezeptor-positives Mammakarzinom vor, so ist theoretisch nicht ausgeschlossen, dass die niedrigen Estradiolwerte unter einer GnRH-Agonisten-Therapie zu einem verringerten Ansprechen der Tumorzellen auf die Chemotherapie führen. Die Datenlage hinsichtlich dieser Annahme ist jedoch unzureichend. Aufgrund dessen muss bei einem Rezeptor-positiven Mammakarzinom eine GnRH-Agonisten-Behandlung nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse mit den behandelnden Onkologen ausführlich mit der Patientin diskutiert werden.

4.2 Hodgkin-Lymphom

Risiko einer Therapie-induzierten Amenorrhoe

Das Risiko für eine Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe ist aufgrund der begrenzten Datenlage nur bedingt abschätzbar. Tabelle 3 ermöglicht eine grobe, altersabhängige Abschätzung des Risikos.

Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

Die Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion sind in Tabelle 4 dargestellt. Aufgeführt sind nur die Therapien, die derzeit von der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe durchgeführt werden.

Das Risiko einer Schädigung der Gonaden unter einer Behandlung nach dem ABVD-Schema ist niedrig, so dass in einem solchen Fall fertilitätsprotektive Maßnahmen in der Regel nicht erforderlich sind.

Bei einer Behandlung nach dem BEACOPP- oder BEACOPP-eskaliert-Schema ist individuell und altersadaptiert eine Nutzen-Risiko-Analyse mit den Onkologen und der Patientin vorzunehmen und ggf. eine fertilitätsprotektive Behandlung einzuleiten.

Soll Ovargewebe kryokonserviert werden, so muss bei einem mediastinalen Tumor ein ggf. erhöhtes Anästhesierisiko in die Überlegungen einbezogen werden. Ansonsten ist bei einem Zeitfenster von ≥ 2 Wochen jede Form der Fertilitätsprotektion alleine oder in Kombination möglich.

4.3 Borderline-Tumoren des Ovars

Onkologische Therapien

Die Standard-Therapie dieser Erkrankung besteht in der operativen Sanierung (16).

Bei unilateralem Befall und bestehendem Kinderwunsch kann ein makroskopisch unauffälliges kontralaterales Ovar mit Tube und Uterus erhalten bleiben.

Eine ovarschädigende Biopsie des unauffälligen kontralateralen Ovars schließt bei negativer Histologie einen tatsächlichen Befall des Ovars nicht zuverlässig aus, so dass diese operative Maßnahme nicht sinnvoll ist. Im Falle von bilateralen Tumoren ist die ovarerhaltende Exstirpation nach Aufklärung über ein erhöhtes Rezidiv-Risiko vertretbar.

Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion

Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung von Oozyten/Pronukleusstadien

Bei Patientinnen nach einer fertilitätserhaltenden Operation scheint eine ovarielle Stimulation zur Entnahme von Eizellen im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe mit einem signifikant erhöhten Rezidiv-Risiko assoziiert zu sein (OR 1,97, 95% KI 1,19–2,75) (14). Einschränkend ist zu erwähnen, dass ein Vergleich beider Gruppen aufgrund eines unterschiedlichen Stagings und den damit verbundenen unterschiedlichen Tumorstadien nur bedingt möglich ist und somit die Ergebnisse mit Zurückhaltung interpretiert werden müssen.

Dennoch ist die Patientin darüber aufzuklären, dass eine Stimulationsbehandlung evtl. mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko assoziiert ist. Dieses vermeintlich erhöhte Rezidiv-Risiko scheint jedoch die exzellente Prognose der Patientinnen insgesamt nicht negativ zu beeinflussen.

Kryo-Konservierung von Ovargewebe

In der internationalen Literatur wird die Kryokonservierung von Ovargewebe von einzelnen Arbeitsgruppen empfohlen (18). Sollte das Gewebe zu einem späteren Zeitpunkt retransplantiert werden, ist eine Retransplantation von Borderline-Gewebe oder die De-novo-Ausbildung von einem Borderline-Tumor jedoch nicht auszuschließen. Entsprechend muss die Patientin über dieses Risiko aufgeklärt werden, und es sollte nur Gewebe konserviert werden, welches mit großer Wahrscheinlichkeit kein Borderline-Gewebe enthält.

Grundsätzlich ist einer spontan eintretenden Schwangerschaft nach einer fertilitätserhaltenden Operation oder einer ovariellen Stimulation gegenüber der Kryokonservierung von Ovargewebe der Vorzug zu geben, um die Ovarreserve durch die Entfernung von Ovargewebe nicht noch weiter zu reduzieren.

Tabellen

Tab. 1: Mammakarzinom: Chemotherapie-assoziiertes Amenorrhoe-Risiko (A = Doxorubicin; C = Cyclophosphamid; E = Epirubicin; F = 5-Fluorouracil; M = Methotrexat (modifiziert nach [32])).

Tab. 2: Mammakarzinom: fertilitätsprotektive Maßnahmen in Abhängigkeit vom Rezeptor-Status und onkologischer Therapieplanung bei Frauen mit einem mittleren und hohen Risiko für eine Amenorrhoe (vgl. Tab. 1).

Tab. 3: Hodgkin-Lymphom: Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe-Raten (A = Adriamycin; B = Bleomycin; C = Cyclophosphamid; E = Etoposid; O = Oncovin; P = Procarbacin & Prednison V = Vinblastin) (modifiziert nach [8]).

Tab. 4: Hodgkin-Lymphom: fertilitätsprotektive Maßnahmen bei den aktuell von der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe durchgeführten Chemotherapien.

5. Literatur

1. AGO e.V. 2009. www.ago-online.org/index.php?site=mamma_guide&lang=de
2. Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 206–214

2.4.4 Fertilitätsprotektion bei onkologischen Patientinnen

3. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt KL, Andersen AN, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23: 2266–2272
4. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2630–2635
5. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694–697
6. Barritt J, Luna M, Duke M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB. Report of four donor-recipient oocyte Cryopreservation cycles resulting in high pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril* 2007; 87: 189e13–17
7. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 553–561
8. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7555–7564
9. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 367–370
10. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 543–552
11. Bodri D, et al. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2008; Mar 24. [Epub ahead of print]
12. Cobo A, Bellver J, Domingo J, Pérez S, Crespo J, Pellicer A, Remohi J. New options in assisted reproduction technology: the Cryotop method of oocyte vitrification. *RBMOnline* 2008; 17: 68–72
13. Danforth DR, Arbogast LK, Friedman CI. Acute depletion of murine primordial follicle reserve by gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2005; 83: 1333–1338
14. Denschlag D, von Wolff M, Amant F, Kesic V, Reed N, Schneider A, Rodolakis A. Fertility preservation in borderline ovarian neoplasm (tumor of low malignant potential): Ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. *In press*
15. Deutsches IVF-Register. D.I.R.-Jahrbuch 2007. www.deutsches-ivf-register.de
16. DGGG-Leitlinie Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. www.dggg.de/_download/unprotected/g_01_02_05_diagnostik_therapie_maligner_ovarialtumoren.pdf
17. Dittrich R, Mueller A, Maltaris T, Hoffmann I, Magener A, Oppelt PG, Beckmann MW. Hormonal and histologic findings in human cryopreserved ovarian autografts. *Fertil Steril* 2009; 91: 1503–1506
18. Fain-Kahn V, Poirot C, Uzan C, Prades M, Gouy S, Genestie C, Duvillard P, Morice P. Feasibility of ovarian cryopreservation in borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 2009; 24 (4): 850–855. Epub 19.12.2008
19. FertiPROTEKT. Website des „Netzwerks für Fertilitätsprotektion bei Chemo- und Strahlentherapien“, www.fertiprotekt.de. Inhaltlich Verantwortlicher: Prof. Dr. Michael von Wolff. Installiert 1/2007, Letzte Überarbeitung 3/2009
20. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 83: 2157–2163
21. Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T, Germeyer A, Stute P, von Wolff M. Improving fertility preservation in cancer: Ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently and safely combined. *Fertil Steril*, submitted
22. Maman E, Prokopis K, Levron J, Carmely A, Dor J, Meirow D. Does controlled ovarian stimulation prior to chemotherapy increase primordial follicle loss and diminish ovarian reserve? An animal study. *Hum Reprod* 2009; 24: 206–210

23. Mardesic T et al. Protocol combining GnRH agonists and GnRH antagonists for rapid suppression and prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 90–92
24. Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, Slyusarevsky E, Amariglio N, Schiff E, Rechavi G, Nagler A, Ben Yehuda D. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. 2008; 23: 1007–1013
25. Montag M, Tolba R, Schulz M, Sadek F, van der Ven H. Untersuchungen zum Einfluss des Mediums auf den Transport von Ovarialgewebe im Rahmen der Fertilitätsprotektion. *J Reprod & Endokrinol* 2007; 5: 264
26. Oktay K. et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885–3890
27. Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1136–1142.
28. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 818–823
29. von Wolff M et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2008; Oct 16 [Epub ahead of print]
30. von Wolff M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy – A technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009; Mar 3 [Epub ahead of print]
31. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003; 18: 117–121
32. Walshe JM, Denduluri N, Swain S. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769–5779
33. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1304–1312

Erstfassung: 2010

Autoren: Prof. Dr. med. M. v. Wolff, Bern (Schweiz) (Federführung)
Dr. med. K. Behringer, Köln
PD Dr. med. D. Denschlag, Freiburg
PD Dr. rer. nat. R. Dittrich, Erlangen
PD Dr. med. C. Dorn, Hamburg
Dr. med. I. Hoppe, Jena
Dr. med. A. Jantke, Berlin
PD Dr. med. S. Kissler, Düsseldorf
PD Dr. med. M. Korell, Duisburg
Dr. med. B. Lawrenz, Tübingen
PD Dr. med. M. Montag, Bonn
Prof. Dr. med. F. Nawroth, Hamburg
Dr. med. B. Rösing, Bonn
Prof. Dr. med. J. Sehouli, Berlin
Prof. Dr. med. D. Wallwiener, Tübingen
Dipl.-Biol. W. Weber, Leipzig

Eine S2-Leitlinie zum Thema „Fertilitätserhalt“ ist in Vorbereitung.